



**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA YÜKSEK İHTİSAS
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**MATERNAL KAN VE AMNİYON SIVISI TENASCİN
SEVİYELERİNİN OLUMSUZ GEBELİK SONUçLARI İLE İLİşKİSİ**

DR. BEğM UZSEZER GÜLER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA / 2022



**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA YÜKSEK İHTİSAS
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**MATERNAL KAN VE AMNİYON SIVISI TENASCİN
SEVİYELERİNİN OLUMSUZ GEBELİK SONUÇLARI İLE İLİŞKİSİ**

DR. BEğM UZSEZER GÜLER

TEZ DANIŐMANI: DOÇ. DR. BURCU DİNÇGEZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA / 2022

TEŞEKKÜR

Bana branşımı sevdiren, cerrah olmanın inceliklerini öğreten, bilgi, beceri ve tecrübesi ile bizleri her zaman aydınlatan kliniğimizin kurucusu sayın hocam Prof. Dr. Emin ÜSTÜNYURT'a,

Tüm uzmanlık eğitimi sürecinde yanımda olan ve tez süreci başta olmak üzere desteğini her zaman hissettiğim sayın hocam Doç. Dr. Burcu DİNÇGEZ'e

Uzmanlık yolunda her daim yanımda olan ve beni yetiştiren sayın hocalarım Doç. Dr. Tayfur ÇİFT, Doç. Dr. Nefise Nazlı YENİGÜL, Doç. Dr. Gülten ÖZGEN ve Başasistanlarım Doç. Dr. Deniz ŞİMŞEK ile Op. Dr. Nergis KENDER ERTÜRK'e,

Bilgi, deneyim ve sabrıyla bizlerin her zaman yanında olan sayın uzmanlarım Op. Dr. Kaan Pakay, Op. Dr. Ergun UYANIK, Op. Dr. Olcay İLHAN, Op. Dr. F. Nurgül TAŞGÖZ, Op. Dr. Ömür KESKİN, Op. Dr. Orçun ÖZDEMİR, Op. Dr. Seyhan SÖNMEZ, Op. Dr. Mustafa DEMİRHAN, Op. Dr. Volkan TUNA, Op. Dr. Feyza BAYRAM, Op. Dr. Burak AKSELİM' e ve adını burada anmadığım diğer tüm uzman ve hocalarıma,

Uzmanlık eğitim sürecimde bana destek olan abim ve ablam Op. Dr. Süleyman Serkan KARAŞİN ve Op. Dr. Zeynep TOKSOY KARAŞİN' e, her zaman yanımda olan arkadaşlarım Dr. Gülay GÖKÇE, Dr. Gülnur TANRIVERDİ KILIÇ ve Op. Dr. Melis ARIK başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm eğitim ve öğretim hayatım boyunca her zaman yanımda olan, başaracağıma her zaman inanan, gerçek başarının iyi ve dürüst bir insan olmak olduğunu bana öğreten çok sevgili ailem Ali UZSEZER, Sadiye UZSEZER ve Çağın UZSEZER' e,

Bu uzun ve yorucu süreçte beni ayakta tutan, başaracağıma her zaman inanarak beni motive eden hayat arkadaşım Dr. Gürcan GÜLER' e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TENASCİN MOLEKÜL AİLESİ.....	2
2.1.1. Tenascin-X Molekülü ve Fonksiyonları.....	2
2.1.2. Tenascin-X Molekülü Eksikliğinde Görülen Patolojiler.....	6
2.2. AMNİYOSENTEZ.....	8
2.2.1. Amniyosentez Endikasyonları	8
2.2.2. Amniyosentezde Teknik Hususlar.....	9
2.2.3. Amniyosentez Komplikasyonları	12
2.3. OLUMSUZ GEBELİK SONUÇLARI KAVRAMI.....	13
2.3.1. Gebeliğin Hipertansif Bozukluğu.....	14
2.3.2. Gestasyonel Diabetes Mellitus.....	18
2.3.3. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı.....	20
2.3.4. Düşük Apgar Skoru.....	21
2.3.5. Erken Membran Ruptürü.....	22
2.3.6. Preterm Doğum.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	51
7. KAYNAKLAR	52

KISALTMALAR

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

dEDS: Klasik benzeri EDS

CYP21B: 21-hidroksilaz kodlayıcı gen

DM: Diabetes Mellitus

ECM: Ekstraselüler Matriks

EDS: Ehlers-Danlos Sendromu

EGF: Epidermal Growth Factor

EMR: Erken Membran Rüptürü

EMT: Epitelyal Mezenkimal Transisyon

FNIII: Fibronektin tip III

FBG: Fibrinojen Binding Globulin

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi

TGF-  : Transforming Growth Factor-  

TNX: Tenascin-X

TNXB: Tenascin-X Kodlayıcı Gen

TNC: Tenascin-C

SNP: Tek Nükleotid Polimorfizmi

VK  : Vücut Kitle İndeksi

WBC: Beyaz Küre

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Tenascin-X Eksikliği Olan Fare Fenotipleri	7
Tablo 2.2. Preeklampsi Tanı Kriterleri	14
Tablo 2.3. Gestasyonel Diabetes Mellitusun Taraması ve Teşhisi İçin İki Aşamalı Yaklaşım.....	19
Tablo 2.4. Gestasyonel Diabet Tanısı İçin İki Saatlik 75 gram Oral Glukoz Tolerans Testi	20
Tablo 4.1. Olumsuz Gebelik Sonucu Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Sosyodemografik Özellikleri	27
Tablo 4.2. Olumsuz Gebelik Sonucu Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Obstetrik Özellikleri	28
Tablo 4.3. Olumsuz Gebelik Sonucu Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Laboratuar Özellikleri	29
Tablo 4.4. Gebeliğin Hipertansif Bozukluğu Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Sosyodemografik Özellikleri	30
Tablo 4.5 Gebeliğin Hipertansif Bozukluğu Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Obstetrik Özellikleri	31
Tablo 4.6 Gebeliğin Hipertansif Bozukluğu Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Laboratuar Özellikleri	32
Tablo 4.7 Gestasyonel Diyabet Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Sosyodemografik Özellikleri	33
Tablo 4.8 Gestasyonel Diyabet Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Obstetrik Özellikleri	34
Tablo 4.9 Gestasyonel Diyabet Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Laboratuar Özellikleri	35

Tablo 4.10 Preterm Doğum Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Sosyodemografik Özellikleri	36
Tablo 4.11 Preterm Doğum Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Obstetrik Özellikleri.....	37
Tablo 4.12 Preterm Doğum Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Laboratuar Özellikleri	38
Tablo 4.13 Erken Membran Ruptürü Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Sosyodemografik Özellikleri.....	39
Tablo 4.14 Erken Membran Ruptürü Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Obstetrik Özellikleri	40
Tablo 4.15 Erken Membran Ruptürü Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Laboratuar Özellikleri	41
Tablo 4.16 İntrauterin Büyüme Gelişme Kısıtlılığı Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Sosyodemografik Özellikleri	42
Tablo 4.17 İntrauterin Büyüme Gelişme Kısıtlılığı Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Obstetrik Özellikleri	43
Tablo 4.18 İntrauterin Büyüme Gelişme Kısıtlılığı Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Laboratuar Özellikleri.....	44
Tablo 4.19 Apgar ≤ 7 Olan ve Olmayan Olguların Sosyodemografik Özellikleri	45
Tablo 4.20 Apgar ≤ 7 Olan ve Olmayan Olguların Obstetrik Özellikleri	46
Tablo 4.21 Apgar ≤ 7 Olan ve Olmayan Olguların Laboratuar Özellikleri	47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. İnsan, fare ve sığır TNX monomerlerinin şematik gösterimi.....	3
Şekil 2.2. Kollajen ağ içinde TNX entegrasyon modeli.....	4
Şekil 2.3. TNX'in FBG-like domain tarafından TGF- β aktivasyonunun modeli.....	5
Şekil 2.4. Amniyokoryonik ayrılma alanının gösterimi.....	10
Şekil 2.5. Ville ve arkadaşlarına göre amniyosentez tekniği.....	11
Şekil 2.6. Amniyotik sıvıyı gösteren uterusun aksiyel görüntüsü.....	12

MATERNAL KAN VE AMNİYON SIVISI TENASCİN SEVİYELERİNİN OLUMSUZ GEBELİK SONUÇLARI İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız ikinci trimesterin erken dönemlerinde yapılan amniyosentez ile elde edilen amniyon sıvısı ve maternal kandaki Tenascin seviyelerinin olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 28 Mayıs 2021 ile 30 Aralık 2021 tarihleri arasında amniyosentez uygulanan 70 hasta dahil edildi. Hastalardan kan ve amniyon sıvıları alınarak hastalar doğuma kadar takip edildi ve ardından olumsuz gebelik sonucu gelişen hastalar kaydedildi. Hastaların sosyodemografik, obstetrik ve laboratuvar özellikleri kaydedildi ve Tenascin-X seviyeleri ölçüldü. Olumsuz gebelik sonucu gelişen (n=35) ve gelişmeyen (n=35) hastalarda ve ayrıca her olumsuz gebelik sonucu için hastalar iki grup arasında karşılaştırıldı..

Bulgular: Olumsuz gebelik sonucu grubundaki 8 hastada (%22,9) gebeliğin hipertansif bozukluğu, 7 hastada (%20) gestasyonel diyabet, 10 hastada (%28,6) preterm doğum, 9 hastada (%25,7) erken membran rüptürü, 18 hastada (%51,4) büyüme gelişme kısıtlılığı, 10 hastada (%28,6) düşük apgar skoru (Apgar $\leq$ 7)

mevcuttu. Olumsuz gebelik sonucu gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında sosyodemografik özellikler, amniyosentez haftası ve TNX hariç laboratuvar parametreleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Doğum haftası, doğum kilosu ve 1. ve 5. dakika Apgar skorları olumsuz gebelik sonucu gelişen grupta istatistiksel anlamlı olarak daha düşük iken, sezaryen oranı bu grupta daha yüksekti. Amniyon sıvı (19,1 (8,2- 39,13) ve 22,34 (2,91- 61,99), $p=0,020$) ve serum (1,97 (1,07- 5,85) ve 3,03 (1,31- 8,15), $p=0,030$) TNX düzeyleri ise olumsuz gebelik sonucu gelişen grupta, gelişmeyen grupla kıyaslandığında istatistiksel olarak daha düşük bulundu. Olumsuz gebelik sonuçları ayrı ayrı incelendiğinde, preterm doğum, erken membran rüptürü, gestasyonel diyabet ve $Apgar \leq 7$ olan ve olmayan gruplar arasında serum seviyelerinin istatistiksel anlamlı fark göstermezken amniyon sıvı seviyelerinin daha düşük olduğu saptandı. Gebeliğin hipertansif bozukluğu ve büyüme gelişme kısıtlılığı gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında hem amniyon hem de serum TNX seviyeleri bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Ekstraselüler matriks proteini olan Tenascin-X'i obstetrik patolojilerde araştıran çalışmalar kısıtlıdır. Çalışmamızda gestasyonel diyabet, preterm doğum ve erken membran rüptürü gelişen olgularda amniyon sıvısı Tenascin-X seviyelerini anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu patolojiler Tenascin-X molekülünün kollajen oluşumu, sağlamlığı, VEGF ve TGF- β aktivasyonundaki rolleri ile ilişkili görünmektedir. Bu ilişkilerin varlığını kanıtlamak için daha fazla hasta sayısı ile daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Tenascin-X, olumsuz gebelik sonuçları, gebeliğin hipertansif bozukluğu, gestasyonel diyabet, preterm doğum, erken membran rüptürü, büyüme gelişme kısıtlılığı, $Apgar \leq 7$

THE RELATIONSHIP OF MATERNAL BLOOD AND AMNIOTIC FLUID TENASCIN LEVELS WITH ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES

ABSTRACT

Objective: Our aim in this study is to evaluate the relationship of Tenascin levels in maternal blood and amniotic fluid obtained by amniocentesis in the early stages of the second trimester with adverse pregnancy outcomes.

Materials and Methods: Seventy patients who underwent amniocentesis between 28 May 2021 and 30 December 2021 in Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic were included in our study. Blood and amniotic fluids were taken from the patients, and the patients were followed up until delivery, and then the patients who developed as a result of adverse pregnancy outcome were recorded. Sociodemographic, obstetric and laboratory characteristics of the patients were recorded and Tenascin-X levels were measured. Patients who developed (n=35) and did not develop (n=35) adverse pregnancy outcomes, as well as for each adverse pregnancy outcome, were compared between the two groups.

Results: In the adverse pregnancy outcome group, 8 patients (22.9%) had hypertensive disorder of pregnancy, 7 (20%) gestational diabetes, 10 (28.6%) preterm delivery, 9 (25.7%) premature rupture of membranes, 18 patients There was growth and development restriction (51.4%) and low Apgar score (Apgar ≤ 7) in 10 patients (28.6%). There was no statistically significant difference between the groups that developed and did not develop negative pregnancy results in terms of sociodemographic characteristics, week of amniocentesis and laboratory parameters except TNX. While the week of birth, birth weight, and 1st and 5th minute Apgar scores were statistically significantly lower in the group that developed as a result of unfavorable pregnancy, the rate of cesarean section was higher in this group. Amniotic fluid (19.1 (8.2-39.13) and 22.34 (2.91-61.99), $p=0.020$ and serum (1.97 (1.07-5.85) and 3 .03 (1.31-8.15), $p=0.030$, TNX levels were found to be statistically lower in the

group that developed as a result of adverse pregnancy compared to the group that did not develop. When adverse pregnancy outcomes were analyzed separately, it was found that while there was no statistically significant difference between the groups with preterm birth, premature rupture of membranes, gestational diabetes, and Apgar ≤ 7 and without, amniotic fluid levels were lower. There was no significant difference in terms of amnion and serum TNX levels between the groups with and without developmental hypertensive disorder and growth restriction.

Conclusion: Studies investigating Tenascin-X, an extracellular matrix protein, in obstetric pathologies are limited. In our study, amniotic fluid Tenascin-X levels were found to be significantly lower in cases with gestational diabetes, preterm birth and premature rupture of membranes. These pathologies seem to be related to the roles of the Tenascin-X molecule in collagen formation and stability, and VEGF and TGF- β activation. More clinical studies with larger number of patients are needed to prove the existence of these associations.

Keywords: Tenascin-X, adverse pregnancy outcomes, hypertensive disorder of pregnancy, gestational diabetes, preterm delivery, preterm premature rupture of membranes, growth restriction, Apgar ≤ 7

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tenascin-X, tenascin ailesinin en büyük üyesi olan bir ekstraselüler matriks glikoproteinidir. Kollajen 1,3 ve 5' in fibrilogenezi regüle eder. Tenascin-X çok önemli mimari işlevleri yerine getiren bir glikoproteindir, eksikliğinde fareler ve insanlarda kollajen doku bozuklukları (Ehlers Danlos sendromu, resessif form) olduğu kanıtlanmıştır. Son dönemdeki çalışmalar Tenascin-X' in hücre içi yolları regüle eden ekstraselüler matriks proteini olduğunu göstermektedir. Hatta Tenascin-X, Transforming Growth Factor- β (TGF- β) 'nın biyoyararlanımını regüle ederek epitelial hücre plastisitesini modüle etmektedir. Tenascin-X mRNA vücudun çeşitli organ ve dokularında farklı seviyelerde bulunmaktadır; akciğer, böbrek, adrenal gland, kan damarlar, over. Sindirim sistemi organlarında (pankreas, mide) daha yüksek seviyelerde bulunurken, en fazla kalp, deri, iskelet kası, ligament ve tendonlarında bulunur. Literatürde Tenascin seviyelerini obstetrik patolojilerde araştıran kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. İntraamniotik enfeksiyon, preterm prematür membran rüptürü ve preeklampsi durumlarında Tenascin seviyelerinin değiştiği gösterilmiştir (1). Buradan yola çıkarak etiopatogenezi inflamasyonun, ekstraselüler matriks proteinlerinin rol oynadığı anjiogenezi, fibrilogenenin etkilediği diğer olumsuz gebelik sonuçlarında da Tenascin seviyelerinin değişebileceği hipotezi öne sürülmüştür .

Biz bu çalışmada; ikinci trimesterin erken dönemlerinde yapılan amniyosentez ile elde edilen amniyon sıvısı ve maternal kandaki Tenascin seviyelerinin olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamız, gebelikte ve perinatal dönemde oluşabilecek komplikasyonların erken ikinci trimester gibi erken dönemde tespit edilmesini ve bu gebeliklerin ileri merkezlerde takip ve tedavisinin planlanmasına olanak sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TENASCİN MOLEKÜL AİLESİ

Tenascin molekülleri kollajen birikim ve montajı, proteolize direnç, kollajen sertliğinin modülasyonu ve hücre sinyalleşmesinde rolleri olan ekstraselüler matriks (ECM) glikoprotein ailesinin bir üyesidir. Tenascin ailesi 4 üye içerir: C, R, W ve X. Tenascin-C geliştirmekte olan embriyoda iskelet, nöral ve vasküler morfogenez sırasında eksprese edilir, yetişkin organizmada hemen hemen kaybolmaktadır. Bununla birlikte yeniden şekillenme süreçlerinden geçen dokularda tenascin-C yara onarımı ve neovaskülarizasyon sırasında gözlenmektedir. Tenascin-R, tenascin-C ile yüksek derecede yapısal homoloji paylaşır ve ekspresyonunun merkezi sinir sistemi ile sınırlı olduğu görülmektedir. Tenascin-W ekspresyonu ise yalnızca geliştirmekte olan iskelet dokusu ve nöral krest hücreleri ve zebra balığı ile sınırlıdır. Tenascin-X (TNX) eksikliği insanlarda patolojik bozukluklarla ilişkilendirilen ilk tenascindir. (2)

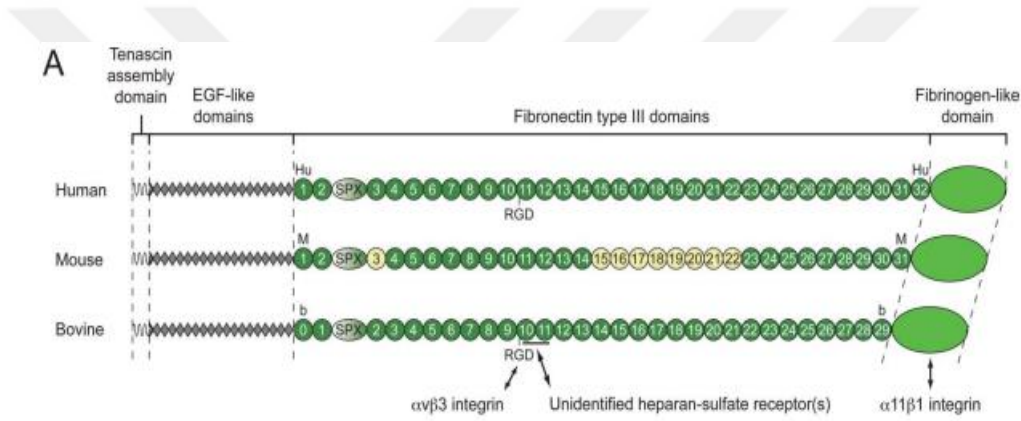
2.1.1 Tenascin-X Molekülü ve Fonksiyonları

Tenascin-X molekülü, fibriller (tip I, III ve V) ve fibril ile ilişkili (tip XII ve XIV) kollajenler ve küçük proteoglikan decorin gibi ECM bileşenleri ile etkileşime girdiği gösterilen, ailenin bilinen en büyük üyesidir (~450 kDa) (3). TNX ekspresyonu erken embriyonik dönemlerde saptanamaz. Ancak ekspresyonu orta embriyonik dönem ve doğum sonrasında özellikle kalp, iskelet kası ve deri olmak üzere pek çok dokuda artar. TNX bir çok dokuda kan damarları ile ilişkilidir ve dağılımı özellikle deri ve sindirim sistemi dokularında TNC' den resiprokal olarak gerçekleşir (4).

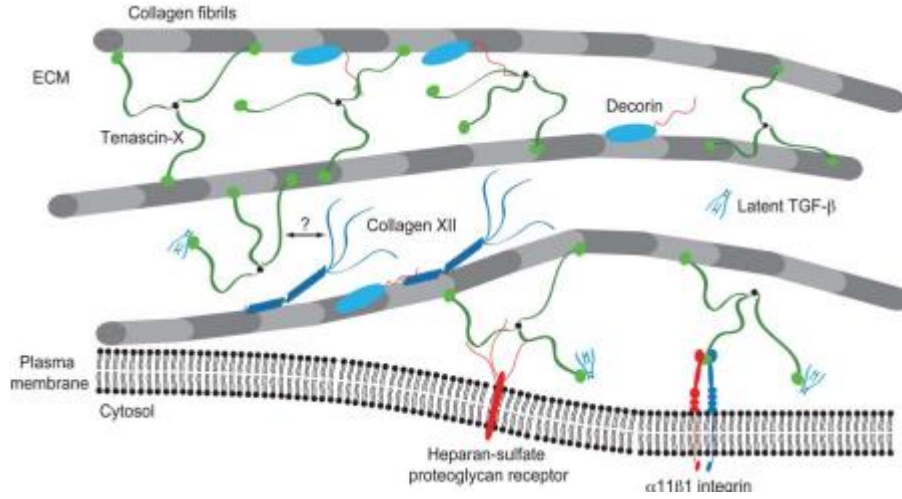
Tenascin-X kodlayan gen, konjenital adrenal hiperplaziden sorumlu 21-hidroksilaz kodlayıcı gen (CYP21B) mutanti aranırken, 3' bölgesinin steroid kodlayan CYP21B ile örtüşmesi nedeniyle, insan kromozomu 6p21 üzerindeki class III HLA bölgesinde bulunan bilinmeyen bir 'X' geni olarak tesadüfen klonlandı. 'X' geninin yoğun sekanslama ve dizileme çabaları 5 farklı domain içeren 450 kDa'lık bir glikoproteinin öngörülmesine yol açtı: bir sinyal peptid, 4 heptad tekrarı bulunan hidrofobik domain, bir dizi 18.5 tekrarı bulunan epidermal growth factor (EGF) benzeri motif, yüksek sayıda fibronektin tip III (FNIII) modülü ve C-terminalinde bir

fibrinojen benzeri globüler domain. Bu yeni tanımlanan protein Tenascin-X (TNX), ilgili gen ise TNXB olarak adlandırıldı (5) (6).

Tenascin-X, FNIII like domain sayesinde elastik özelliklere sahiptir ve bununla kollajen jellerinin sertliği artırır (7). TNX dokularda kollajen fibrilleri ile ilişkilidir. Kollajen fibril aralığını tip I, III ve V fibriller kollajenler, tip XII ve XIV fibril ile ilişkili kollajenler ve decorin ile doğrudan etkileşim yoluyla düzenler (8) (9) (10). TNX'in in vivo fibril oluşumunun hem hızını hemde boyutunu arttırdığının gösterilmesi, fibril oluşumundaki kritik rolünün göstergesidir (11). Tüm bunlar birlikte TNX' in kollajen birikimini, kollajen fiber stabilizasyonunu ve kollajen mekanik özelliklerini düzenlediğini göstermektedir (12).



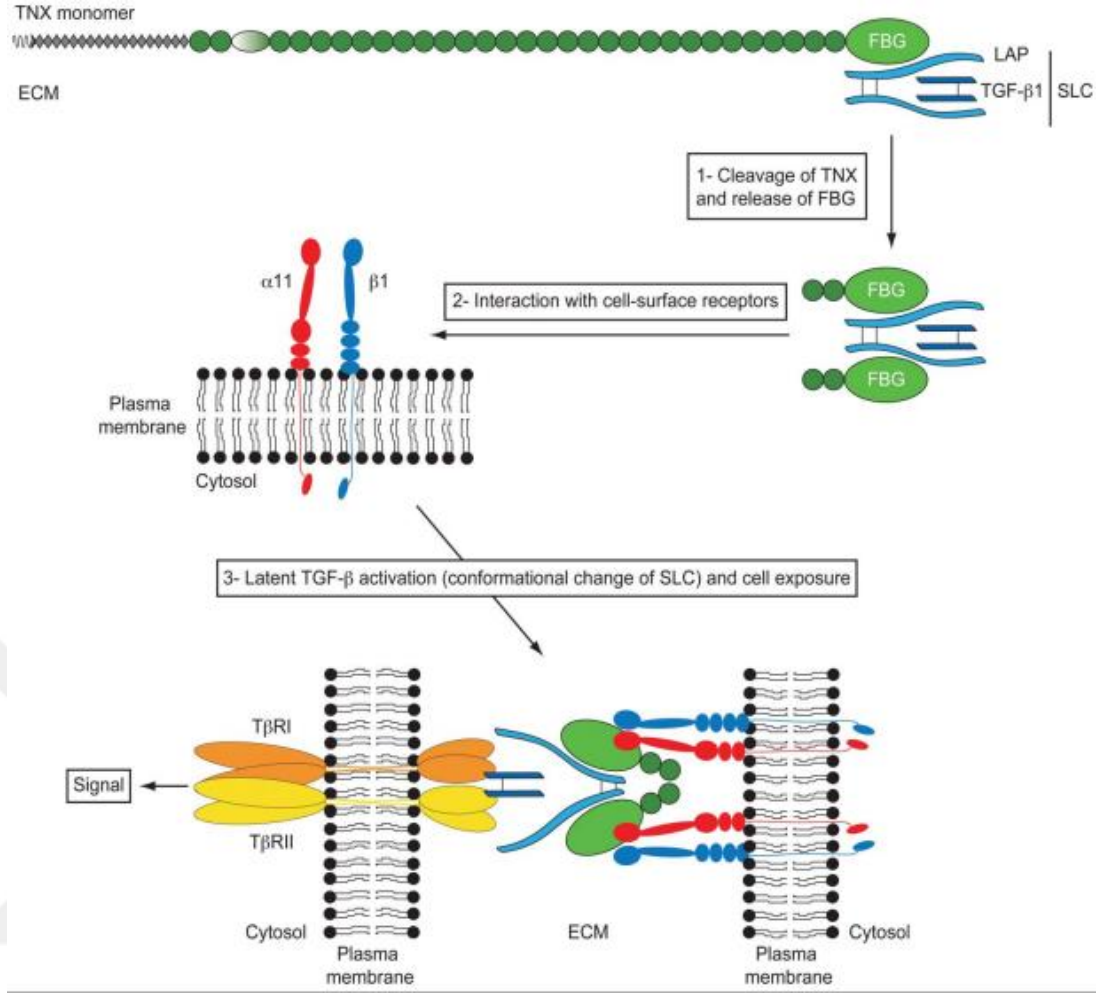
Şekil 2.1. İnsan, fare ve sığır TNX monomerlerinin şematik gösterimi. Herbir molekül N-terminal oligomerizasyon domain (tenascin montaj domaini) takip eden 18.5 EGF-like tekrarı, 30-32 FNIII tekrarı (insan 32, fare 31, sığır 30) ile birlikte C-terminal bölgesinde fibrinojen (FBG)-like domain den oluşmaktadır (13).



Şekil 2.2. Kollajen ağ içinde TNX entegrasyon modeli. TNX, kollajen fibrilleri arasındaki yakınlık ve aralığı kollajen molekülleri ile doğrudan etkileşim yoluyla veya kollajen fibrilleri ile etkileşime giren diğer bazı ECM bileşenleri ile moleküler ilişkiler yoluyla düzenler (1).

Tenascin-X fragmanları, özellikle EGF benzeri tekrarları ve FNIII benzeri tekrarları ile proanjyogenik özelliklere sahiptir. TNX vasküler endotelial growth faktör B (VEGF-B) ile etkileşime girer ve eş zamanlı olarak VEGF reseptör 1 (VEGFR-1) ve VEGF-B' ye bağlanarak endotel hücre proliferasyonunu uyarır (14). Nitekim bazı in vivo çalışmalarda TNX eksikliği olan fareler kullanılmış ve TNX'in siyatik sinir kan damarı oluşumunda ve kornea yaralanmasına bağlı stromal anjiogeneizde kritik rol oynadığı gösterilmiştir (15) (16).

Alcaraz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TNX C-terminal fibrinojen (FBG)-like domain in latent transforming growth factor- β (TGF- β) nın aktif moleküle dönüşümünü aktive ettiği ve bu aktivasyon için integrin $\alpha 11\beta 1$ ' in TNX hücre yüzey reseptörü olarak bulunması gerektiği gösterilmiştir. Ayrıca fibrinojen (FBG)-like domain aracılı TGF- β aktivasyonunun TGF- β /Smad sinyal yolunu ortaya çıkardığı ve epitel hücrelerinde epitelial-mezenkimal transisyona (EMT) neden olduğu gösterilmiştir (17).



Şekil 2.3. TN- α 'ın FBG-like domain tarafından TGF- β aktivasyonunun modeli. Hücre membranında FBG-like domain, $\alpha11\beta1$ integrin reseptörü ile etkileşime girerek latent TGF- β kompleksinin konformasyonel değişim ve aktivasyonunu sağlar. FBG-like domain tarafından latent TGF- β aktivasyonu Smad sinyal yolunun indüklenmesi ve ardından EMT gibi TGF- β yanıtı ile sonuçlanır (17).

2.1.2 Tenascin-X Molekölü Eksikliğinde Görülen Patolojiler

Ehlers-Danlos sendromu (EDS) genetik olarak kalıtsal ve bir grup klinik özelliklere sahip eklem hipermobilitesi, deri hiperekstansibilitesi ve generalize bağ doku frajilitesi ile karakterize bir bağ dokusu hastalığıdır (18). Şimdiye kadar EDS, fibriler kollajen, kollajen modifiye edici proteinler ve ECM proteinlerini kodlayan 20 farklı gendeki defektin neden olduğu, 14 farklı subtip olarak sınıflandırılmıştır (19). Alt tipler arasında, klasik benzeri EDS (cEDS), otozomal resesif kalıtlı ve homozigot veya birleşik heterozigot TNX gen (TNXB) mutasyonuna bağlı TNX komplet eksikliğinden kaynaklanır. cEDS yumuşak/kadifemsi aşırı uzayabilir cilt, generalize eklem hipermobilitesi ve kolay morarma (majör bulgu) gibi tipik klinik özelliklerle karakterizedir. TNX aynı zamanda serumda da bulunur. 140 kDa'lık bir moleküler boyuta sahip TNX'in serum formu (sTNX), TNX'in 450 kDa olgun formunun bölünmesiyle üretilir (20). Serum TNX konsantrasyonunun ölçümü cEDS tanısında kullanılır (21).

Klasik benzeri EDS hastalarında mitral kapak anormalliği (%24) ve hipertansiyon (%24) kardiyovasküler komplikasyonlar olarak bildirilmiştir. Ayrıca cEDS hastalarının gastrointestinal komplikasyon olarak rektal prolapsus (%18) ve divertiküloz veya divertikülit (%18) sergiledikleri bildirilmiştir (22). Şimdilerde bu gastrointestinal komplikasyonların cEDS hastalarında daha yaygın olduğu düşünülmektedir (23). Tenascin-X eksikliği konjenital adrenal hiperplazi ile ilişkilidir. Bu hastalarda hem endokrin dengesizlikler hem de EDS fenotipi mevcuttur (24). Hamilelik sırasında EDS, pelvik instabilite, postpartum kanama, erken doğum ve preterm erken membran rüptürü (EMR) ile ilişkilendirilmiştir (25) (26). Örneğin, Barabas ve arkadaşları, EDS hastalarının %72'sinin preterm EMR sonrası erken doğum yaptığını göstermiştir (27).

Yüksek düzeyde fosfor ve kalsiyum (HFCD) içeren yüksek yağ ve yüksek kolesterol diyeti uygulanan TNX eksikliği olan farelerde TNX'in karaciğer fibrozuna katkıda bulunduğunu göstermiştir (28). Enflamatuar hücre sızıntıları ve tip I kollajen seviyeleri ile değerlendirilen iltihaplanmanın, vahşi tip farelere kıyasla TNX eksikliği olan farelerde baskılandığı görülmüştür. Öte yandan, TGF- β yolu, hepatik stellat hücre aktivasyonu ve fibroz progresyonu ile ilişkili iyi bilinen bir anahtar sinyal yoludur (29). Daha önce de bahsedildiği gibi, TNX, latent TGF- β aktivasyonunu ve

sinyalleşmesini etkilemektedir. Bu nedenle, TNX'in, özellikle FBG-like domain ile karaciğer fibrozisine ve inflamatuvar yanıtla integrin $\alpha 1 \beta 1$ ile kombinasyon halinde TGF- β yolu, üzerinden katkıda bulunduğunu varsaymak mantıklıdır.

Tablo 2.1 Tenascin-X Eksikliği Olan Fare Fenotipleri

Fenotipler	
clEDS ile ilgili fenotipler	-Aşırı esneyebilen cilt, azaltılmış gerilme mukavemeti, azaltılmış kolajen birikimi ve stabilitesi, azaltılmış fibriller kolajen, artan elastik lifler - Kas zayıflığı, miyopatik değişiklikler -Siyatik sinirlerde miyelinli liflerin azaltılmış çapı - Anormal yara iyileşmesi - Gastrointestinal ağrı ve disfonksiyon, artan kolonik afferent duyarlılık ve artan duyuşal nöronal filizlenme - Mekanik allodini ve kimyasal uyaranlara aşırı duyarlılık - Rektal prolapsus
Davranış	- Artan kaygı, üstün hafıza tutma, artan sensorimotor koordinasyon
Kan damarı oluşumu ve neovaskülarizasyon	- Anormal kan damarı oluşumu ve daha az neovaskülarizasyon
Tümör progresyonu	- Melanom hücrelerinin istilasının ve metastazının teşvik edilmesi
Karaciğer fibrozu	-Yüksek yağlı bir diyetin uygulanmasıyla karaciğer fonksiyon bozukluğunun baskılanması
Kemik dengesi	- Artmış osteoklastogenez nedeniyle kemik kaybı

Tenascin-X genindeki (TNXB) heterozigot mutasyonlarla ilişkili bir diğer hastalığın primer vezikoüreteral reflü (VUR) olduğu bildirilmiştir (30). TNXB'deki tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP'ler) diğer hastalıklarla ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlar da vardır. Örneğin, genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında SNP'lerle yapılan genomik çalışmalar, TNXB'nin kodlama bölgesindeki iki yakından bağlantılı SNP'nin bir vaka kontrol çalışmasıyla bir Japon popülasyonunda şizofreni riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (31). Öte yandan, TNXB'nin 5' yan bölgesindeki bir SNP'nin sistemik lupus eritematozus (SLE) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (32). Bununla birlikte, bu hastalıklarla ilgili TNXB'deki SNP'lerin fonksiyonel etkileri konusunda yeterli bilgi mevcut değildir ve daha fazla araştırma gerekmektedir.

2.2 AMNİYOSENTEZ

Amniyosentez, transabdominal yaklaşımla bir iğne kullanılarak amniyotik sıvının uterus boşluğundan çekilmesi ile gerçekleştirilen bir tanı tekniğidir. Amniyotik sıvı büyük ölçüde idrar, salgılar, dökülen hücreler, transüda gibi fetal bileşenlerden oluştuğundan, fetüsün sağlığını değerlendirmek için laboratuvar testleri amniyotik sıvı üzerinde yapılabilmektedir.

2.2.1 Amniyosentez Endikasyonları

Amniyotik sıvı elde etmek için en yaygın tanı endikasyonları doğum öncesi genetik çalışmalardır. Diğer endikasyonlar bunlarla sınırlı olmamak üzere fetüsün enfeksiyon açısından değerlendirilmesini, hemolitik aneminin derecesini, kan veya trombosit tipini, hemoglobinopatiyi ve nöral tüp defektlerini içerir. Eskiden amniyosentez için yaygın bir endikasyon olan fetal akciğer olgunluğunun değerlendirilmesi artık nadiren yapılmaktadır. Amniyosentez ayrıca semptomatik polihidramnios veya ikiz-ikiz transfüzyon sendromunda olduğu gibi fazla amniyotik sıvıyı boşaltmak veya ikinci trimesterde fetal membran prolapsus vakalarında servikal muayene veya serklaja olanak sağlama amaçlı amniyotik sıvının hacmini ve basıncını azaltmak için terapötik bir prosedür olarak gerçekleştirilir. Bu prosedür amniyoreduksiyon olarak adlandırılmaktadır (33).

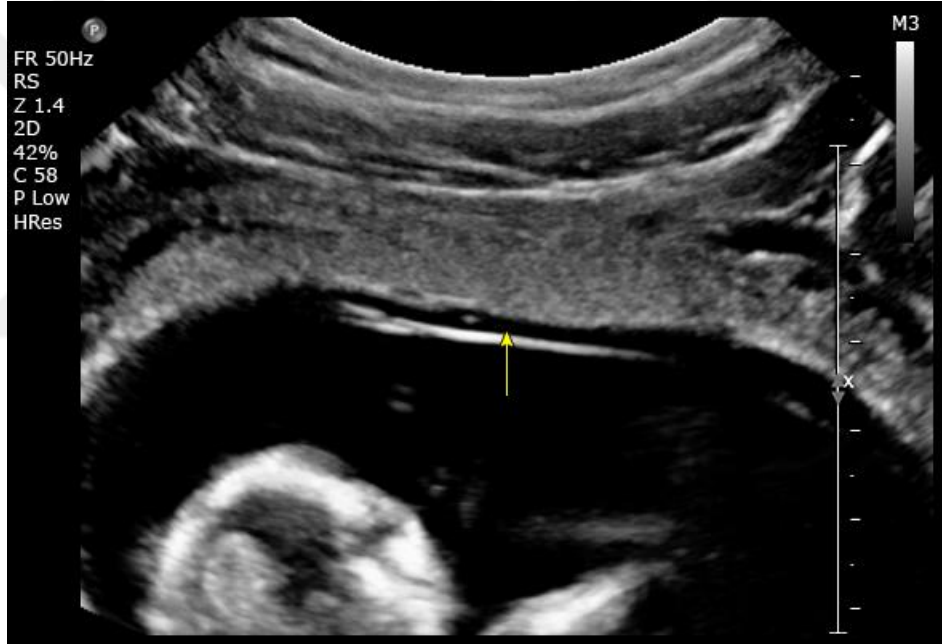
2.2.2 Amniyosentezde Teknik Hususlar

Prenatal genetik çalışmalar için amniyosentez, yaklaşık 11. gebelik haftasından sonra herhangi bir gebelik yaşında teknik olarak mümkündür, ancak optimal olarak 15+0 ile 17+6 gebelik haftalarında yapılır. On beşinci haftadan önce gerçekleştirilen prosedürler (yani erken amniyosentez) daha yüksek fetal kayıp ve kültür başarısızlığı dahil artan komplikasyon oranları ile ilişkilidir (34). Amniyotik sıvıda yüzen hücrelerin çoğu morfolojik ve biyokimyasal olarak epiteloid olarak karakterize edilir; fibroblastoid ve amniyotik sıvıya özgü hücreler de mevcuttur. Amniyondan dökülen hücreler ve alt fetal üriner sistem, çoğalan amniyotik sıvı hücrelerinin en büyük yüzdesini oluşturur. On altıncı gebelik haftasında amniyotik sıvı 200.000 hücre/mL'den fazla içermesine rağmen, yalnızca az sayıda yüzen hücre (ortalama 3.5 ± 1.8 hücre/mL sıvı) bir kültür substratına bağlanma ve koloniler oluşturma yeteneğine sahiptir. On beşinci haftadan önce ve 24 ile 32. haftalarda amniyotik sıvıdan türetilen hücreler klonlama verimliliğinde önemli bir düşüş gösterir (klon oluşturan hücreler/mL sıvı 1.5'ten daha az) (35).

Amniyosentez yoluyla elde edilen hücreler üzerinde yapılacak genetik testin seçimi kısmen test endikasyonuna bağlıdır. Kromozomal analizin (yani karyotip) sonuçların alınması 7 ile 14 gün sürer. İnterfaz floresan in situ hibridizasyon (FISH), 24 ile 48 saat içinde sınırlı bir karyotip sağlar; en sık kullanılan problemler, anöploidilerin en yaygın nedenleri olan 13, 18, 21, X ve Y kromozomlarının anöploidisini tespit eder. Kromozomal mikrodizi kullanımı, mikrodelsiyonları ve mikroduplikasyonları tanımlayabildiğinden, geleneksel karyotiplemeye göre tanı verimini artırır. Ayrıca, daha hızlı bir geri dönüş süresine sahiptir, çünkü çalışmalar doğrudan izole edilmiş hücrelerden ekstrakte edilen yüksek kaliteli DNA üzerinde gerçekleştirilebilir, bu nedenle kültür için zaman gerekli değildir (sonuçlar doğrudan test ile 3 ile 5 gün ve kültürlenmiş hücreler kullanıldığında 10 ile 14 gün sürer) (36).

Başlangıçta fetal canlılığı, pozisyonu, biyometriyi, plasentanın yerini ve anatomik incelemeyi belirlemek için bir obstetrik ultrason muayenesi yapılmalıdır. On altı-on yedinci gebelik haftaları kadar geç görülebilen amniyokoriyonik ayrılmanın varlığı ve yeri de varsa not edilmelidir. Eğer gebelik 15-16 haftalık ise, bu durumlarda membran füzyonu için daha fazla zaman tanımak için mümkünse amniyosentez bir

hafta ertelenir. Daha sonra, mümkünse plasentadan kaçınılarak en uygun iğne giriş yeri seçilir. Bazı çalışmalar, transplasental amniyosentez ile fetal komplikasyon riskinin daha yüksek olduğunu öne sürmüştür. Transplasental bir yaklaşım gereklirse, seçenekler arasında plasentayı geçmek veya ilerleyen gebelikle birlikte daha büyük intrauterin hacmin potansiyel olarak plasentasız bir pencere oluşturmaya izin vermek için prosedürü bir hafta geciktirmek yer alır. İlk seçenek seçilirse iğne plasantanın en ince kısmından geçirilmelidir. Renk akış haritalaması, göbek kordonu giriş yerinin ve büyük koryonik damarların belirlenmesi ve önlenmesinde yardımcı olabilir. Maternal mesane iğnenin yolunu engelliyorsa, hasta iğneyi yerleştirmeden önce idrarını yapmalıdır (37).

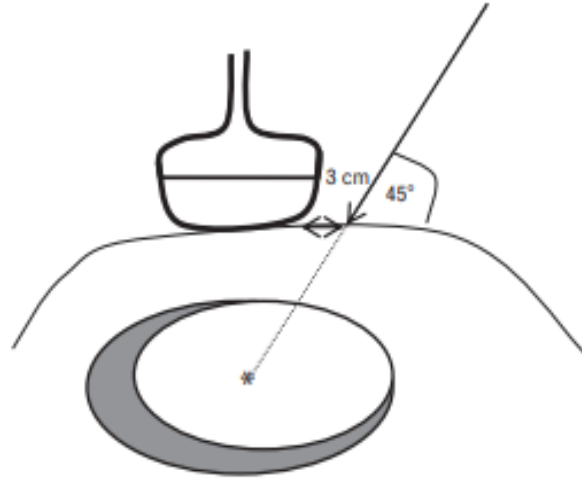


Şekil 2.4. Amniyokoryonik ayrılma alanının gösterimi. Ok ile 16 haftalık bir fetüste amniyosentezden önce mevcut olan sınırlı amniyokoriyonik ayrılma alanını gösterilmektedir (38).

Anne karnı antiseptik bir solüsyonla hazırlanır ve örtülür. Lokal anestezi isteğe bağlıdır ve çoğu hastada hafif rahatsızlık olduğundan, anestezi uygulamasının kendisi

biraz ağırlı olduğundan ve bu rahatsızlığı hiçbir müdahalenin azalttığı kanıtlanmadığı için genellikle gereksizdir (39). Amniyosentez genellikle 20 veya 22 gauge spinal iğne kullanılır. Amniyosentez çoğunlukla 2 operatör tarafından yapılır. Birkaç teknik seçeneği mevcut olmakla birlikte en az 3 el gereklidir: biri ultrason probu, biri iğne, bir veya iki el de enjektör ile amniyotik sıvıyı çekmek için. Çoğu zaman, ana operatör probu ve iğneyi her iki elinde tutar. Asistan enjektörü ayarlar ve sıvıyı çeker (40).

İğne ve ultrason probunun konumlandırılması 1995 yılında Ville ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır ve Şekil 2.4.' te şematize edilmiştir. Bu açıklamanın önemli noktalarından biri prob vertikal şekilde tutulmaya çalışılırken hedefin ultrason ekranında ortalanmasıdır. Eğer hedef ekranın ortasına iyi bir şekilde yerleştirilirse, iğne probun 3 cm lateraline yerleştirilerek 45° açı ile girildiğinde hedefe ulaşılmalıdır (41).



Şekil 2.5. Ville ve arkadaşlarına göre amniyosentez tekniği. Amniyosentezde konumlandırma: hedef ekranın ortasında, iğne 45° açı ile probun aynı planda 3 cm lateraline yerleştirilmiş olmalıdır (41).



Şekil 2.6. Amniyotik sıvıyı gösteren uterusun aksiyel görüntüsü. Annenin subkutan dokusunu, uterusu ve fetal membranları çaprazlayan iğne ve amniyotik sıvı içinde merkezi olarak yerleştirilmiş iğne ucu gösterilmektedir. Bu görüntüde fetus görselleştirilmemiştir (42).

2.2.3 Amniyosentez Komplikasyonları

Amniyosentezin başlıca komplikasyonları membran rüptürü, doğrudan fetal yaralanma, dolaylı fetal yaralanma, enfeksiyon ve fetal kayıptır. Amniyonit gibi prosedürle ilgili maternal komplikasyonlar nadirdir ve 1/1000 prosedürden daha azında meydana gelir (43).

Amniyosentezin en önemli riski gebelik kaybıdır. Çağdaş tek merkezli prosedürlerde kayıp oranları %0,13 (769'da 1) ile %0,27'dir (370'de 1) olarak bildirilmiştir (44). Amniyosentez sonrası gebelik kayıplarının amniyosentez yapılan 42.000 kadın ile yapılmayan 138.000 kadında karşılaştırıldığı bir metaanalizde

prosedüre bağılı gebelik kayıp riski yaklaşık %0.11 (900'de 1) olarak bulunmuştur (45). Vajinal lekelenme veya amniyon sıvı sızıntısı gibi minör komplikasyonlar seyrek ve hastaların yaklaşık %1-2' sinde görülür (46). Preterm prematür amniyotik membran rüptürü (PPROM) sonrası perinatal sonuçlar amniyosentez sonrası gelişenlerde spontan membran rüptürüne göre belirgin şekilde daha iyidir. Midtrimester amniyosentez sonrası amniyon sıvı sızıntısı olan grupta perinatal sağ kalım oranı %90'ın üzerindedir (47). İğne ile fetal yaralanma bildirilmiştir ancak işlemin sürekli ultrason eşliğinde yapılması durumunda son derece nadirdir. Amniyotik sıvı hücre kültür başarısızlığı numunelerin %0.1'inde görülmektedir (48).

Geçmişte, midtrimester amniyosentez ile benzer teknikle gebeliğin 10-13. haftaları arasında erken amniyosentez yapılmaktaydı. Bununla birlikte erken amniyosentez, midtrimester amniyosenteze göre önemli ölçüde daha yüksek gebelik kaybı ve diğer komplikasyon oranları ile ilişkili bulunmuştur. Çok merkezli randomize bir çalışmada, spontan gebelik kaybı oranları erken amniyosentez sonrası %2.5 iken midtrimester amniyosentez sonrası %0.7 olarak görülmüştür. Membran rüptürü erken amniyosentez sonrası daha sık görülmektedir. Pes ekinovarus deformitesi erken amniyosentez sonrası %1.3 oranında görülürken, midtrimester amniyosentez sonrası %0.1 oranında görülür. Tanı için ek bir invaziv prosedür gerektiren amniyon sıvı kültür başarısızlıkları erken amniyosentez sonrası önemli ölçüde daha sık görülmektedir (46). Bu nedenlerden ötürü erken amniyosentez (14 hafta öncesi) önerilmemektedir.

2.3 OLUMSUZ GEBELİK SONUÇLARI KAVRAMI

Kompozit olumsuz gebelik sonucu, istatistiksel olarak anlamlı tahmin edicilerin belirleme gücünü en üst düzeye çıkarmak için birbiriyle ilişkili sonuçların tek bir son noktada birleştirildiği bir sonuçtur (49). Kompozit olumsuz sonuçlar obstetrik randomize kontrollü çalışmalarda yaygın olarak kullanılmasına rağmen, bu kompozit sonuçların bileşenlerinin nasıl seçildiğine dair kısıtlı veri vardır. Literatürde kompozit olumsuz gebelik sonuçları kavramı içerisinde gestasyonel hipertansiyon (50), preeklampsi (51), gestasyonel diabetes mellitus (52), intrauterin büyüme geriliği (53), düşük apgar skoru , erken membran rüptürü ve preterm doğum (53) yer almaktadır.

2.3.1 Gebeliğin Hipertansif Bozukluğu

Gestasyonel hipertansiyon, proteinüri veya yeni son organ belirtileri yokluğunda ≥ 20 . gebelik haftasında yeni başlayan hipertansiyon (sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olarak tanımlanır) ile tanımlanan bir klinik tanıdır (54). Gestasyonel hipertansiyon, gebelikte en sık görülen hipertansiyon nedenidir. Sağlıklı nullipar kadınların yüzde 6 ile 17'sinde ve multipar kadınların yüzde 2 ile 4'ünde görülür (55). Risk faktörleri arasında nulliparite, maternal yaşı >40 veya <18 olması, önceki gebelikte hipertansiyon öyküsü, obezite, çoğul gebelik, pregestasyonel ve gestasyonel diabetes mellitus yer almaktadır (56).

Yeni gelişen hipertansiyonlu gebelerin ilk değerlendirmesinde temel amaç, gestasyonel hipertansiyonu farklı bir seyir ve prognoza sahip olan preeklampsiden ayırt etmek ve yönetimi ve sonucu etkileyen hipertansiyonun şiddetli olup olmadığını belirlemektir. Proteinürinin varlığı veya yokluğu, hastaya gestasyonel hipertansiyon veya preeklampsi tanısının verilip verilmeyeceğini belirleyen önemli bir klinik kriter olduğundan idrarda protein atılımı belirlenmelidir. İdrar proteini dipstick testi (özellikle +1 ise yanlış pozitiflik oranı yüksek), rastgele bir idrar örneğinde veya 24 saatlik idrar toplamada idrar proteini-kreatinin oranı $\geq 0,26$ mg protein/mg kreatinin (30 mg/mmol) kullanılarak ölçülebilir. Bu değerlendirmeden sonra bile preeklampsiyi kesin olarak dışlamak zor olabilir. Çalışmalar, preeklampsinin klinik ve/veya histolojik belirtileri olan kadınların yüzde 10'unda proteinüri olmadığını ve eklampsi gelişen kadınların yüzde 20'sinde nöbet öncesinde önemli proteinüri olmadığını göstermiştir (57). Bu nedenle, hipertansiyona uç organ disfonksiyonunun belirti ve semptomlarından herhangi biri eşlik ettiğinde hasta proteinüri olmasa bile preeklampsili bir hasta gibi yönetilmelidir. Şiddetli hastalığın özellikleri değerlendirilirken hastalar, yeni başlayan serebral veya görme bozuklukları veya epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı gibi preeklampsinin ciddi özelliklerinin varlığı konusunda sorgulanmalıdır. Akciğer ödemi değerlendirilmek için göğüs oskülte edilmelidir. Bu bulgulardan herhangi birinin varlığı, tanıyı şiddetli özelliklere sahip preeklampsiye yükseltir.

Gestasyonel hipertansiyonu olan kadınların çoğu doğumdan sonraki ilk hafta içinde normotansif hale gelir (58). Kan basıncı doğumdan 12 hafta sonra normale dönerse geçici gebelik hipertansiyonu olarak adlandırılır. Vakaların yüzde 15'i doğum

sonrası 12. haftada hipertansif kalarak kronik hipertansiyon tanısı alır (59). Gestasyonel hipertansiyon, yaşamın ilerleyen dönemlerinde hipertansiyon gelişimi ve ayrıca hipertansiyonla ilişkili hastalıkların (kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi, kronik böbrek hastalığı, diabetes mellitus) gelişimi ile ilişkilidir (60).

Şiddetli olmayan gestasyonel hipertansiyonu olan hastaların gebelik sonuçları genellikle olumludur. Çoğu çalışma, ortalama doğum ağırlığı ve fetal büyüme kısıtlılığı, erken doğum, dekolman plasenta ve perinatal ölüm oranlarının genel obstetrik popülasyondakilere benzer olduğunu bildirmektedir (61). Şiddetli gestasyonel hipertansiyon ile ilişkili gebeliklerin, maternal ve perinatal morbidite açısından yüksek risk altında olduğu görülmektedir. Bu gebeliklerin erken doğum oranları, gebelik yaşına göre küçük (SGA) bebekler ve plasenta dekolmanı, genel obstetrik popülasyondaki oranlardan önemli ölçüde daha yüksek ve şiddetli preeklampsi özellikleri olan kadınlar için bildirilen oranlara benzerdir (62).

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra veya doğum sonrasında yeni başlayan hipertansiyon ve proteinüri veya yeni başlayan hipertansiyon ve proteinüri ile birlikte veya proteinüri olmaksızın önemli end organ disfonksiyonu ile karakterize multisistemik progresif bir hastalıktır (63). Bir derlemeye göre dünya çapında gebeliklerin yüzde 4,6'sı preeklampsi ile komplike olmaktadır (64). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki insidans yaklaşık yüzde 5'tir (65).

Risk faktörleri arasında nulliparite, önceki gebelikte preeklampsi, maternal yaşın >40 veya <18 olması, ailede preeklampsi öyküsü, kronik hipertansiyon, kronik renal hastalık, gestasyonel veya pregestasyonel diabetes mellitus, obezite, in vitro fertilizasyon, çoğul gebelik ve bazı otoimmün hastalıklar (antifosfolipid antikor sendromu, sistemik lupus eritematozus) yer almaktadır (66).

Tablo 2.2. Preeklampsia Tanı Kriterleri (67)

Daha önce normotansif bir hastada 20. gebelik haftasından sonra en az 4 saat arayla en az 2 kez sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg ve yeni başlangıçlı olmak üzere aşağıdakilerden bir veya daha fazlası:
- Proteinüri 24 saatlik idrar örneğinde $\geq 0,3$ g veya kantitatif bir ölçüm mevcut değilse rastgele bir idrar örneğinde $\geq 0,3$ (mg/mg) (30 mg/mmol) protein/kreatinin oranı veya dipstickte $\geq +2$ protein
- Trombosit sayısı $< 100.000/\mu\text{L}$
- Serum kreatinin > 1.1 mg/dL (97.2 mikromol/L) veya başka böbrek hastalığı yokluğunda kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması
- Karaciğer transaminazlarının, yerel laboratuvar için normal konsantrasyonların üst sınırının en az iki katına çıkması
- Pulmoner ödem
- Alternatif tanımlarla açıklanmayan ve normal dozlarda analjeziklere yanıt vermeyen yeni başlayan ve kalıcı baş ağrısı (Analjeziye yanıt, preeklampsia olasılığını dışlamaz)
- Görsel semptomlar (örneğin, bulanık görme, yanıp sönen ışıklar veya kıvılcıklar, skotomata)

Preeklampsia tanı kriterleri Tablo 2.2’ de gösterilmiştir. Ortaya çıkabilecek ek belirti ve semptomlar arasında görme bozuklukları, baş ağrısı, epigastrik ağrı, trombositopeni ve anormal karaciğer fonksiyonu bulunur. Bu klinik belirtiler, beyin, karaciğer, böbrek ve plasenta dahil olmak üzere hedef organların hafif ile şiddetli mikroanjiyopatisinden kaynaklanır. Potansiyel ciddi maternal sekeller pulmoner ödem, beyin kanaması, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve ölümü içerir. Fetal/neonatal hastalık yükü, plasental hipoperfüzyon ve işlev bozukluğundan ve buna bağlı olarak sık sık erken doğum ihtiyacından kaynaklanır (68).

Preeklampsinin patofizyolojisi muhtemelen hem maternal hem de fetal/plasental faktörleri içerir. Normal bir hamilelikte, plasental implantasyon bölgesindeki miyometriyal ve desidual damar sistemi, spiral arteriyollerin terminal

kısmı tamamen açık olacak şekilde yeniden şekillenir ve optimal maternal-fetal besin ve oksijen değişimi sağlamak için yüksek kapasiteli, düşük dirençli bir sistemle sonuçlanır. Ancak preeklampside, sık yerleşim ve spiral arterlerin gebeliğin erken döneminde, hastalığın klinik belirtilerinin gelişmesinden haftalar ile aylar önce yeniden şekillenmemesi, suboptimal uteroplasental kan akışı ve nispeten hipoksik trofoblast dokusu ile sonuçlanır (69). Plasentada abartılı bir oksidatif stres durumu gelişir ve bu da villöz anjiyogenezi olumsuz etkiler (70). Gebelik ilerledikçe, patolojik plasenta, vasküler endotelyal büyüme faktörünü (VEGF) ve plasental büyüme faktörünü (PlGF) bağlayan antianjiyogenik faktörleri maternal dolaşıma (çözünür fms benzeri tirozin kinaz-1 [sFlt-1] ve endoglin) giderek daha fazla salgılar. Tüm bunlar yaygın maternal vasküler inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve vasküler hasar ile sonuçlanır, bu da hipertansiyon, proteinüri ve preeklampsinin diğer klinik belirtilerine yol açar (71).

Preeklampsili hastalar, yaşamı tehdit eden obstetrik veya tıbbi komplikasyonlar açısından yüksek risk altındadır. Dünya çapında, doğrudan anne ölümlerinin (gebeliğin obstetrik komplikasyonlarından kaynaklanan) yüzde 10-15'i preeklampsie/eklampsie ile ilişkilidir (72). Amerika Birleşik Devletleri'nde preeklampsie/eklampsie, kanama, kardiyovasküler durumlar ve tromboembolizm ile birlikte anne ölümünün önde gelen dört nedeninden biridir (73).

Spiral arterlerin sık yerleşimi ve derin plasentasyondaki kusurlar ikinci trimester fetal ölüm, ablasyo plasenta, intrauterin büyüme kısıtlılığı olan veya olmayan preeklampsie, maternal hipertansiyon olmaksızın intrauterin büyüme kısıtlılığı, erken doğum ve preterm prematür membran rüptürü gibi multipl olumsuz gebelik sonuçlarının gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (74). Preeklampsinin klinik belirti ve semptomları plasental doğumdan sonra düzelse de, etkilenen kadınların doğumdan yıllar sonra kronik hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve inme geliştirme riski önemli ölçüde yüksektir. Preeklampsie teşhisi konan kadınlarda, normal gebeliği olan kadınlara kıyasla hipertansiyon gelişme riski 3.4 kat ve kalp krizi ve inme riski iki kat daha fazladır (75).

2.3.2 Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelikten önce mevcut olmayan, gebeliğin 2. veya 3. trimesterinde teşhis edilen diyabettir (76). Gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlarda obezite, insülin direnci ve erken ateroskleroza neden olan endotelyal disfonksiyon olduğu bilinmektedir (77) (78) (79). Prevalans nüfus özelliklerindeki farklılıklar nedeniyle değişir (örneğin, ortalama anne yaşı ve vücut kitle indeksi (VKİ). 2010 Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği'nin (IADPSG) gebelikte diyabet için tarama ve tanı kriterlerini kullanarak GDM'nin küresel prevalansının yüzde 17 olduğu tahmin edilmektedir (80).

Risk faktörleri arasında önceki gebelikte GDM öyküsü (81), birinci derece akrabada diyabet öyküsü (82), ileri anne yaşı (özellikle > 40 yaş) (83), gebelik öncesi vücut kitle indeksi $>30 \text{ kg/m}^2$ olması (84), ≥ 4000 gr bebek doğum öyküsü (83), polikistik over sendromu (PCOS) (85) gibi diyabet gelişimi ile ilişkili tıbbi durum/ortam yer almaktadır.

Diyabet için yaygın olarak kullanılan tarama ve tanı testleri, glukoz içeren bir içeceğin içilmesini ve ardından kan şekeri ölçümünü içerir. Tarama, insülin direncinin önemli ölçüde arttığı ve öglisemiye sürdürebilmek için insülin salgılama kapasitesi yetersiz olanlarda hiperglisemiye yol açan gebelik yaşı 24 hafta olduğu için 24 ile 28. haftalarda yapılır (76) (83). İki veya tek aşamalı bir işlem olarak gerçekleştirilebilir. Ulusal ve uluslararası kuruluşlar arasında optimal yaklaşım konusunda bir fikir birliği yoktur ve seçim genellikle yerel geleneklere bağlıdır.

İki aşamalı test, Amerika Birleşik Devletleri'nde GDM'li gebeleri belirlemek için en yaygın kullanılan yaklaşımdır. İlk adım, günün saatine / önceki öğünlere bakılmaksızın uygulanan bir saatlik 50 gram oral glikoz tolerans testi (OGTT)'dir. Pozitif bireyler GDM için yüksek risk altındadır, bu nedenle ikinci adıma, GDM için bir tanı testi olan 100 gram OGTT'ye geçilir.

Tablo 2.3. Gestasyonel Diabetes Mellitusun Taraması ve Teşhisi İçin İki Aşamalı Yaklaşım (83)

Birinci Adım
1. Günün saatine bakılmaksızın 50 gram oral glukoz solüsyonu verilir.
2. Uygulamadan bir saat sonra venöz plazma veya serum glukoz konsantrasyonunu ölçümü yapılır.
3. Glukoz konsantrasyonunun ≥ 135 mg/dL veya ≥ 140 mg/dL' ye yükselmesi 100 gram oral glukoz tolerans testinin uygulanmasını gerektirir (Alt eşik daha fazla hassasiyet sağlar, ancak daha fazla yanlış pozitifle sonuçlanır ve 140 mg/dL eşiğinden daha fazla hastaya tam glukoz tolerans testinin uygulanmasını gerektirir. Düşük eşik, gestasyonel diyabet prevalansının daha yüksek olduğu popülasyonlarda düşünülmelidir.).
İkinci Adım
1. Açlık venöz plazma veya serum glukoz konsantrasyonu ölçümü yapılır.
2. 100 gram oral glukoz solüsyonu verilir.
3. Uygulamadan bir, iki ve üç saat sonra venöz plazma veya serum glukoz konsantrasyonunu ölçümü yapılır.
4. Pozitif test genellikle iki veya daha fazla zaman noktasında yüksek glukoz konsantrasyonları ile tanımlanır (Açlık ≥ 95 mg/dL, 1. saat ≥ 180 mg/dL, 2. saat ≥ 155 mg/dL, 3. saat ≥ 140 mg/dL).

Tek adımlı yaklaşım, tüm hastalarda yalnızca bir tanı testi, tipik olarak açlık 75 gram OGTT yaparak taramayı basitleştirir.

Tablo 2.4. Gestasyonel Diyabet Tanısı İçin İki Saatlik 75 gram Oral Glukoz Tolerans Testi (86)

İki saatlik 75 gram OGTT
1. Açlık venöz plazma veya serum glukoz konsantrasyonu ölçümü yapılır.
2. 75 gram oral glukoz solüsyonu verilir.
3. Uygulamadan bir ve iki saat sonra venöz plazma veya serum glukoz konsantrasyonu ölçümü yapılır.
4. Pozitif test genellikle 1 veya daha fazla zaman noktasında yüksek glukoz konsantrasyonu ile tanımlanır. (Açlık ≥ 92 mg/dL, 1. saat ≥ 180 mg/dL, 2. saat ≥ 153 mg/dL)

Gestasyonel diyabet olumsuz gebelik sonuçlarının görülme sıklığında artış ile ilişkili bulunmuştur. GDM kısa vadede gebeliğin hipertansif bozuklukları (preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon), makrozomik yenidoğan, anne veya yenidoğanda doğum travması, operatif doğum (sezaryen, yardımcı vajinal), fetal/neonatal hipertrofik kardiomyopati ve polihidramnios riskinde artış, uzun vadede ise annede tip 2 diabetes mellitus ve kardiovasküler hastalık gelişimi ile yenidoğanda ilerleyen yıllarda hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı, metabolik sendrom, nörogelişimsel bozukluk ve otizm riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (87).

2.3.3 İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı

Fetal veya intrauterin büyüme kısıtlılığı (FGR/IUGR), genetik veya çevresel faktörler nedeniyle beklenen in utero büyüme potansiyeline ulaşamayan fetüsü ifade eder. Genetik veya çevresel faktörler nedeniyle tam intrauterin büyüme potansiyeline ulaşamayan fetal büyüme kısıtlılığı mevcut olan bebekler, normal intrauterin büyüme potansiyeline ulaşan bebeklere kıyasla artmış mortalite ve morbidite riskine sahiptir. Risk faktörleri arasında; fetal genetik anormallikler (Trizomi 13 ve 18), fetal enfeksiyon (sitomegalovirus ve toksoplazmoz), fetal yapısal anomaliler, çoğul gebelik, preeklampsi, pregestasyonel diyabet, plasenta dekolmanı, kronik hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid antikor sendromu, alkol,

sigara veya uyuşturucu madde (erooin, kokain) kullanımı, yardımcı üreme teknikleri kullanılması yer almaktadır (88).

Tanı, belirli bir gebelik yaşı için gerçek ve beklenen sonografik biyometrik ölçümler arasındaki farklılıklara dayanır. Genel olarak gebelik yaşı için tahmini fetal ağırlık (EFW) veya karın çevresi (AC) <10 . persentil olarak tanımlanır (89). Uluslararası toplum kılavuzları arasında farklılıklar vardır, bazıları tanı kriteri olarak tek başına <10. veya ≤ 5 . persentil AC eşiklerini içerir (90) (91).

Fetal ölüm, neonatal ölüm ve neonatal morbidite normal büyüme gösterenlere göre büyümesi kısıtlı fetüslerde daha yaygındır (92). İntrauterin büyüme kısıtlılığının ayrıca çocuklukta nörogelişimsel gecikme ve yetişkinlikte kardiyovasküler hastalık, dislipidemi ve diyabetes mellitus için artan riskler dahil olmak üzere uzun vadeli etkileri vardır (93).

2.3.4 Düşük Apgar Skoru

Apgar skoru, yeni doğan bebeğin doğumdan hemen sonraki durumunun sayısal bir değerlendirmesidir. Apgar skoru beş bileşenden oluşur: renk, kalp hızı, refleksler, kas tonusu ve solunum, bunların her birine 0, 1 veya 2 puan verilir. Böylece Apgar skoru siyanoz veya solgunluk, bradikardi, uyarıya karşı depresif refleks tepkisi, hipotoni ve apne veya nefes nefese kalma gibi neonatal depresyonun klinik belirtilerini ölçer (94). Gestasyonel yaş, annenin kullandığı ilaçlar, maternal sedasyon veya anestezi, konjenital malformasyonlar, bebeğin kardiyak, respiratuar ve nörolojik anormallikleri tarafından etkilenebilmektedir. Düşük apgar skoru risk faktörleri arasında düşük gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı, doğumun ikinci evresinin uzaması ve preeklampsii bulunmaktadır. Apgar skoru ≥ 7 normal, 4-6 arası orta, 0-3 arası düşük olarak kabul edilir (95).

Yapılan çalışmalarla solunum sıkıntısı, beslenme sorunları, hipotermi ve nöbetler dahil olmak üzere yenidoğan komplikasyonlarının tümünün, hem düşük hemde orta Apgar skorları ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir (95). Her ne kadar hem 1 hemde 5. dakikadaki Apgar skorları neonatal mortalite ve morbiditenin belirleyicileri olarak kabul edilse de 5. dakikadaki skor doğum ağırlığından bağımsız olarak olumsuz neonatal sonucu öngörmeye daha başarılıdır (95). Doğumun 5. dakikasındaki düşük Apgar skoru serebral palsy, epilepsi, kognitif bozukluk, dikkat

eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi nörolojik hadiselerde risk artışı ile ilişkilidir (96) (97).

2.3.5 Erken Membran Ruptürü

Erken membran ruptürü (EMR), uterus kontraksiyonlarının başlangıcından önce membran ruptürünü ifade eder. Preterm EMR, 37+0 gebelik haftasından önceki EMR' yi ifade eder. Erken doğumların yaklaşık üçte birinden sorumludur veya bunlarla ilişkilidir ve erken doğumla ilişkili en yaygın tanımlanabilir faktördür. Gebeliklerin yüzde 3'ünde ortaya çıkmaktadır. 27 haftadan küçük gebeliklerin yaklaşık yüzde 0,5'i, 27 ile 34 hafta arasındaki gebeliklerin yüzde 1'i ve 34 ile 37 hafta arasındaki gebeliklerin yüzde 1'inde görülmektedir (98).

Fetal membranların gücü ve bütünlüğü, kollajenler, fibronektin ve laminin dahil olmak üzere hücre dışı membran proteinlerinden kaynaklanır. Matriks metalloproteazlar (MMP'ler) kollajen yıkımını artırarak membran gücünü azaltır (99). Çeşitli patolojik olaylar (örneğin, subklinik veya aşikar enfeksiyon, inflamasyon, mekanik stres, kanama) bu ve diğer homeostatik süreçleri bozabilmekte ve EMR ile sonuçlanan bir dizi biyokimyasal değişiklik başlatabilmektedir (100).

Risk faktörleri arasında; genital sistem enfeksiyonu, önceki gebelikte, antepartum kanama, geçirilmiş servikal cerrahi (konizasyon, loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü), sigara kullanımı, uterin anomaliler, gebelikte batin içi operasyon geçirilmesi, yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalma, çoğul gebelik, poli- veya oligohidramnios yer almaktadır (101).

Yenidoğan için morbidite ve mortalite öncelikle erken doğumla ilgilidir ancak oligohidramnios da rol oynamaktadır (102). Prematüriteye bağlı morbiditenin tipi ve sıklığı, doğumdaki gebelik yaşına ve koryoamniyonit olup olmadığına bağlıdır. Fetüsün intrauterin inflamasyona maruz kalması, artan nörogelişimsel bozulma riski ile ilişkilendirilmiştir (103). EMR' li kadınların yaklaşık üçte birinde koryoamniyonit, endometrit veya septisemi gibi potansiyel olarak ciddi enfeksiyonlar gelişmektedir. Endometrit, sezaryen sonrası vajinal doğumdan daha sık görülür. Ayrıca preterm EMR' de erken gebelik yaşlarında enfeksiyon sıklığı daha yüksektir (104).

2.3.6 Preterm Doğum

Preterm doğum, 20+0 ile 36+6 gebelik haftaları arasında gerçekleşen doğumu ifade eder. Preterm doğumların %70-80'i spontan olarak gerçekleşmektedir. Preterm doğumların kalan yüzde 20 ile 30'u, annenin veya fetüsün sağlığını tehlikeye atan maternal veya fetal sorunlar (örneğin, preeklampsi, plasenta previa, ablasyo plasenta, fetal büyüme kısıtlılığı, çoğul gebelik) nedeniyle sağlık kuruluşu tarafından başlatılmaktadır. Erken doğum, lokal uterin faktörlerin bu kaskadı zamanından önce uyarması veya kaskadını engelleyen ve uterus sessizliğini koruyan baskılayıcı faktörlerin zamanından önce geri çekilmesiyle ortaya çıkar. Preterm doğum nispeten yaygındır, dünya çapındaki doğumların yüzde 5 ile 18'inde meydana gelir (105).

Risk faktörleri arasında; preterm doğum öyküsü, geçirilmiş servikal cerrahi, uterin anomaliler, <17 veya >35 yaş, çoklu dilatasyon ve evakuasyon, çoğul gebelik, poli- veya oligohidramnios, 18 ile 24 hafta arasında kısa servikal uzunluk, vajinal kanama (1. ve 2. trimestr, plasenta previa, plasenta dekolmanı), yardımcı üreme teknolojisi ile gebe kalma, kısa gebelik aralığı (<18 ay), madde kullanımı (sigara,alkol,kokain), intrauterin enfeksiyonlar, düşük sosyoekonomik durum ve ağır fiziksel aktivite yer almaktadır (106).

Preterm doğum yapan kadınlar, doğumdan yıllar sonra kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından yüksek risk altındadır (107). İsveç'te yapılan ulusal bir kohort çalışmasında, preterm doğum yapan kadınların, preeklampsi, diyabet, obezite ve sigara gibi diğer anne faktörlerine göre ayarlandıktan sonra bile, termde doğum yapanlara kıyasla, önümüzdeki 10 yıl içinde 2,5 ile 4 kat daha yüksek iskemik kalp hastalığı riskleri olduğu görülmüştür (108).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız herhangi bir nedenle amniyosentez yapılan hastalarda amniyon sıvısı ve serumda ölçülen tenascin seviyelerinin ilerleyen gebelik döneminde gelişen olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkisini inceleyen tek merkezli, prospektif bir çalışmadır.

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Perinatoloji Polikliniğine 28 Mayıs 2021 ile 30 Aralık 2021 tarihleri arasında başvurarak hastanemizde amniyosentez uygulanmış olan 70 hasta dahil edilmiştir. Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28/04/2021 tarihli 2011-KAEK-25 2021/04-12 karar numaralı onayını takiben başlatılmıştır. Gönüllü tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirilme sonrası Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu imzası alındıktan sonra çalışmamıza dahil edilmiştir.

Hastaların gravida, parite, yaş, boy, kilo, kronik hastalık öyküsü, sigara ve alkol kullanımı, ilaç kullanımı, geçirilmiş operasyon varlığı, son adet tarihi, ultrason ile teyitli gebelik haftası, amniyosentez haftası ve gebelikler arası süre kaydedildi. Ardından ilerleyen gebelik haftalarındaki takipte amniyosentez sonucu, mevcut gebelikte gebeliğin hipertansif bozukluğu, gestasyonel diabetes, preterm doğum, erken membran rüptürü, intrauterin büyüme kısıtlılığı, gelişip gelişmediği, doğum haftası, doğum kilosu, doğum şekli, apgar skoru, annenin doğumda mevcut hemoglobin, hematokrit, beyaz küre (WBC), platelet, açlık kan şekeri, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), C reaktif protein parametreleri kaydedildi.

3.1. Gönüllü Hastaların Seçimi

Dahil Edilme Kriterleri:

- Tekil gebelik,
- 16-35 yaş arası olmak,

- 16-20 hafta arası amniyosentez yaptırmış olmak,
- Dışlama kriterlerinin herhangi birine sahip olmamak,
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak.

Dışlama Kriterleri:

- Çoğul gebelik,
- <16 yaş ve >35 yaş olmak,
- Sigara,alkol ve antiinflamatuvar ilaç kullanımı,
- Aktif inflamatuvar hastalıklar, otoimmün hastalıklar, malignite, ciddi hepatik ve renal hastalığı olanlar, tiroid hastalığı olanlar, inme öyküsü olması,
- Çalışmaya katılmak için onam vermemek.

3.2. Amniyosentez İşleminin Uygulanması

Çalışma kriterlerine uyan tüm hastalardan amniyosentez amaçlı perinatoloji servisine yatışlarında ayrıntılı anamnez alındı. Kliniğimizde 2. trimester 16-20. haftalar arasında amniyosentez uyguladığımız hastalarda işlem transabdominal yol ve 22 gauge iğne ile ultrasonografi eşliğinde serbest el tekniği kullanılarak yapıldı. Amniyosentez işlemi oluşabilecek önyargıları önlemek adına Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloğu tarafından gerçekleştirildi. Tüm hastaların amniyosentez sırasında çekilen ilk 5 cc' lik mayileri ve maternal serum örnekleri biyokimya laboratuvarında -80 derecede muhafaza edildi.

Amniyosentez yapılan hastalar doğuma kadar olan süreçte takip edilerek gebelikteki takipleri boyunca gebeliğin hipertansif bozukluğu, gestasyonel diyabet, preterm eylem, erken membran rüptürü, büyüme gelişme kısıtlılığı ve düşük apgar skoru gibi olumsuz gebelik sonucu gelişen (çalışma grubu) ve gebelik takipleri normal seyreden, herhangi bir komplikasyon gelişmeyen (kontrol grubu) olacak şekilde gruplandırıldı.

3.3 Tenascin-X Seviyelerinin Ölçümü

Biyokimya laboratuvarında -80 derecede muhafaza edilen tüm amniyosentez ve maternal serum örnekleri tamamlandıktan sonra Atlas Biyoteknoloji Laboratuvarına soğuk zincir korunacak şekilde gönderildi. Örnekler ELISA yöntemi ile Tenascin-X kitleri kullanılarak çalıştırıldı. Tenascin-X ölçümleri yapılarak değerler kaydedildi.

3.4. Örneklem Büyüklüğü

Çalışmanın örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında NCSS istatistik paket programı kullanılmıştır. Yapılan güç analizinde %80 güç ve $\alpha=0.01$ kabul edilerek çalışmaya minimum 66 hasta alınması gerektiği saptandı.

3.5. İstatistiksel Veriler

Değişkenler betimleyici istatistik olarak ortalama $\pm$ standart sapma ya da medyan (minimum-maksimum) değerleriyle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleri ile birlikte verilmiştir. Normallik varsayımı Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılan nicel verilerin iki grup arasında karşılaştırmasında Student t-testi, normal dağılmayan nicel verilerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ya da Fisher'in Exact testi kullanılmıştır. Verilerin analizleri, SPSS 21.0 programında yapılmış olup, anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza amniyosentez yapılan 70 gebe dahil edilmiş olup, hastalar olumsuz gebelik sonucu gelişen (n=35) ve gelişmeyen (n=35) olarak sınıflandırıldı. Olumsuz gebelik sonucu gelişen gruptaki hastalar gebeliğin hipertansif bozukluğu, gestasyonel diyabet, preterm doğum, erken membran rüptürü, büyüme gelişme kısıtlılığı, Apgar $\leq$ 7 olacak şekilde sınıflandırılarak kendi arasında değerlendirilmiştir.

Olumsuz gebelik sonucu gelişen ve gelişmeyen olguların sosyodemografik özellikleri Tablo 4.1’de gösterildi. Buna göre olumsuz gebelik sonucu gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında yaş, gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı, abortus sayısı, vücut kitle indeksi, ek hastalık varlığı, ilaç kullanımı ve gebelikler arası geçen süre bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.1. Olumsuz Gebelik Sonucu Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Sosyodemografik Özellikleri

	Olumsuz gebelik sonucu gelişenler (n=35)	Olumsuz gebelik sonucu gelişmeyenler (n=35)	p
Yaş (yıl)	29 (17-34)	30 (19-34)	0,967
Gravida (n)	3 (1-9)	3 (1-7)	0,585
Parite (n)	2 (0-4)	1 (0-4)	0,543
Yaşayan (n)	1 (0-4)	1 (0-4)	0,764
Abortus (n)	0 (0-5)	0 (0-2)	0,344
Vücut Kitle indeksi (kg/m ²)	28,14 $\pm$ 4,12	27,35 $\pm$ 3,84	0,411
Ek hastalık varlığı (n,%)	3 (%8,6)	3 (%8,6)	1,000
İlaç kullanımı (n,%)	7 (%20)	4 (%11,4)	0,511
Gebelik arası süre (yıl)	2 (0-12)	3 (0-12)	0,990

Olumsuz gebelik sonucu gelişen ve gelişmeyen olguların obstetrik özellikleri Tablo 4.2’de gösterildi. Buna göre olumsuz gebelik sonucu grubundaki 8 hastada (%22,9) gebeliğin hipertansif bozukluğu, 7 hastada (%20) gestasyonel diyabet, 10 hastada (%28,6) preterm doğum, 9 hastada (%25,7) erken membran rüptürü, 18 hastada (%51,4) büyüme gelişme kısıtlılığı, 10 hastada (%28,6) düşük apgar skoru (Apgar ≤ 7) mevcuttu. İki grup arasında amniyosentez haftası bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Doğum haftası, doğum kilosuna ve 1. ve 5. dakika Apgar skorları olumsuz gebelik sonucu gelişen grupta istatistiksel anlamlı olarak daha düşük iken, sezaryen oranı bu grupta daha yüksekti.

Tablo 4.2. Olumsuz Gebelik Sonucu Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Obstetrik Özellikleri

	Olumsuz gebelik sonucu gelişenler (n=35)	Olumsuz gebelik sonucu gelişmeyenler (n=35)	p
Amniyosentez haftası (hafta)	18 (16-20)	17 (16-20)	0,598
Doğum Haftası (hafta)	36 (25-39)	38 (36-41)	<0,001
Doğum Kilosu (gram)	2437,86 $\pm$ 933,38	3494,14 $\pm$ 338,96	<0,001
Sezaryen oranı (n,%)	32 (%91,4)	17 (%48,6)	<0,001
APGAR 1. dakika	8 (1-9)	9 (9-9)	<0,001
APGAR 5. dakika	9 (0-10)	10 (10-10)	<0,001

Olumsuz gebelik sonucu gelişen ve gelişmeyen olguların laboratuvar özellikleri Tablo 4.3'te gösterildi. İki grup arasında WBC, hemoglobin, hematokrit, platelet, açlık kan şekeri, kreatinin, AST, ALT ve C reaktif protein seviyeleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Amniyon sıvı (19,1 (8,2- 39,13) ve 22,34 (2,91- 61,99), $p=0,020$) ve serum (1,97 (1,07- 5,85) ve 3,03 (1,31- 8,15), $p=0,030$) TNX düzeyleri ise olumsuz gebelik sonucu gelişen grupta, gelişmeyen grupla kıyaslandığında istatistiksel olarak daha düşük bulundu.

Tablo 4.3. Olumsuz Gebelik Sonucu Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Laboratuvar Özellikleri

	Olumsuz gebelik sonucu gelişenler (n=35)	Olumsuz gebelik sonucu gelişmeyenler (n=35)	p
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	12,17 $\pm$ 3,02	10,99 $\pm$ 1,95	0,056
Hemoglobin (g/dL)	11,6 $\pm$ 1,25	11,38 $\pm$ 1,23	0,465
Hematokrit (%)	35,22 $\pm$ 3,93	34,67 $\pm$ 3,79	0,558
Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	165 (26-368)	174 (121-332)	0,445
Açlık kan şekeri (g/dL)	88 (65-140)	87 (66-159)	0,388
Kreatinin (mg/dl)	0,58 (0,43-0,72)	0,57 (0,43-0,88)	0,306
AST (IU/L)	15 (8-76)	18 (6-27)	0,851
ALT (IU/L)	10 (6-75)	10 (6-20)	0,649
C-reaktif protein (mg/L)	5 (3-67)	5 (3-18)	0,348
aTNX (ng/ml)	19,1 (8,2- 39,13)	22,34 (2,91- 61,99)	0,020
sTNX (ng/ml)	1,97 (1,07- 5,85)	3,03 (1,31- 8,15)	0,030

WBC: Beyaz Küre, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **aTNX:**

Amniyon Sıvısı Tenascin-X, **sTNX:** Serum Tenascin-X

Gebeliğin hipertansif bozukluğu gelişen ve gelişmeyen olguların sosyodemografik özellikleri Tablo 4.4'te gösterildi. Tabloya göre yaş, yaşayan çocuk sayısı, abortus sayısı, ek hastalık varlığı ve gebelikler arası geçen süre açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Medyan gravida, parite, vücut kitle indeksi ve ilaç kullanımı gebeliğin hipertansif bozukluğu gelişen grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti.

Tablo 4.4. Gebeliğin Hipertansif Bozukluğu Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Sosyodemografik Özellikleri

	Gebeliğin hipertansif bozukluğu gelişenler (n=8)	Gebeliğin hipertansif bozukluğu gelişmeyenler (n=62)	p
Yaş (yıl)	32 (29-34)	29 (17-34)	0,106
Gravida (n)	4 (1-9)	3 (1-7)	0,020
Parite (n)	2,5 (0-4)	1 (0-4)	0,028
Yaşayan (n)	2 (0-4)	1 (0-4)	0,088
Abortus (n)	0 (0-5)	0 (0-3)	0,530
Vücut Kitle indeksi (kg/m ²)	31,9 (23,5- 34,9)	27,03 (19,6-34,8)	0,029
Ek hastalık varlığı (n,%)	1 (%12,5)	5 (%8,1)	0,531
İlaç kullanımı (n,%)	4 (%50)	7 (%11,3)	0,018
Gebelik arası süre (yıl)	4 (0-12)	2 (0-12)	0,152

Gebeliğin hipertansif bozukluğu gelişen ve gelişmeyen olguların obstetrik özellikleri Tablo 4.5'te gösterildi. Gebeliğin hipertansif bozukluğu gelişmeyen grupta olumsuz gebelik sonucu gelişim oranı %43,5 olarak saptandı. İki grup arasında amniyosentez haftası, gestasyonel diyabet, preterm doğum, erken membran rüptürü, büyüme gelişme kısıtlılığı, düşük apgar skoruna sahip olma, doğum haftası, doğum kilosuna, sezaryen oranı, 1. ve 5. Dakika Apgar skorları bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.5. Gebeliğin Hipertansif Bozukluğu Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Obstetrik Özellikleri

	Gebeliğin hipertansif bozukluğu gelişenler (n=8)	Gebeliğin hipertansif bozukluğu gelişmeyenler (n=62)	p
Amniyosentez haftası (hafta)	20 (16-20)	17,5 (16-20)	0,351
Olumsuz gebelik sonucu gelişimi (n,%)	8 (%100)	27 (%43,5)	0,005
Gestasyonel Diabet (n,%)	0 (%0)	7 (%11,3)	1,000
Preterm Doğum (n,%)	1 (%12,5)	9 (%14,5)	1,000
Erken Membran Rüptürü (n,%)	0 (%0)	9 (%14,5)	0,584
Büyüme Gelişme Kısıtlılığı (n,%)	1 (%12,5)	17 (%27,4)	0,670
APGAR<7 (n,%)	0 (%0)	10 (%16,1)	0,591
Doğum Haftası (hafta)	36,5 (33-38)	38 (25-41)	0,137
Doğum Kilosu (gram)	3030 (1890-3650)	3257,5 (650-4200)	0,411
Sezaryen oranı (n,%)	7 (%87,5)	42 (%67,7)	0,420
APGAR 1. dakika	9 (8-9)	9 (1-9)	0,773
APGAR 5. dakika	10 (9-10)	10 (0-10)	0,741

Gebeliğin hipertansif bozukluğu gelişen ve gelişmeyen olguların laboratuvar özellikleri Tablo 4.6’da gösterildi. İki grup arasında WBC, hemoglobin, hematokrit, platelet, açlık kan şekeri, AST, ALT ve C reaktif protein seviyeleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Kreatinin seviyeleri hipertansif bozukluk gelişen grupta, gelişmeyenlere oranla istatistiksel anlamlı olarak yüksekti. TNX seviyeleri değerlendirildiğinde ise, iki grup arasında ne amniyon, ne de serum seviyelerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.6. Gebeliğin Hipertansif Bozukluğu Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Laboratuvar Özellikleri

	Gebeliğin hipertansif bozukluğu gelişenler (n=8)	Gebeliğin hipertansif bozukluğu gelişmeyenler (n=62)	p
WBC (x10 ³ /mm ³)	11,85 (6,3-15,5)	11,25 (7,3- 19,3)	0,719
Hemoglobin (g/dL)	11,5 (9,8- 12,1)	11,5 (9,1-14,4)	0,592
Hematokrit (%)	34,7 (30,2- 37,5)	34,7 (28,3- 43,5)	0,494
Platelet (x10 ³ /mm ³)	187,5 (26-321)	173 (136-368)	0,427
Açlık kan şekeri (g/dL)	81,5 (70-138)	87,5 (65-159)	0,644
Kreatinin (mg/dl)	0,67 (0,45-0,72)	0,57 (0,43-0,88)	0,012
AST (IU/L)	20,5 (12-76)	17 (6-30)	0,141
ALT (IU/L)	12 (8-75)	10 (6-20)	0,112
C-reaktif protein (mg/L)	4,5 (3-8)	5 (3-67)	0,481
aTNX (ng/ml)	24 (8,2- 39,13)	19,81 (2,91- 61,99)	0,073
sTNX (ng/ml)	2,64 (1,29- 4,38)	2,65 (1,07- 8,15)	0,433

WBC: Beyaz Küre, **AST:** Aspartat Aminotrazsferaz, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **aTNX:**

Amniyon Sıvısı Tenascin-X, **sTNX:** Serum Tenascin-X

Gestasyonel diyabet gelişen ve gelişmeyen olguların sosyodemografik özellikleri Tablo 4.7’de gösterildi. Gestasyonel diyabet gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında yaş, gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı, abortus sayısı, vücut kitle indeksi, ek hastalık varlığı, ilaç kullanımı ve gebelikler arası geçen süre bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.7. Gestasyonel Diyabet Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Sosyodemografik Özellikleri

	Gestasyonel diyabet gelişenler (n=7)	Gestasyonel diyabet gelişmeyenler (n=63)	p
Yaş (yıl)	34 (28-34)	32 (17-34)	0,113
Gravida (n)	3 (1-4)	3 (1-9)	0,274
Parite (n)	2 (0-3)	1 (0-4)	0,158
Yaşayan (n)	2 (0-3)	1 (0-4)	0,100
Abortus (n)	0 (0-0)	0 (0-5)	0,188
Vücut Kitle indeksi (kg/m ²)	27,24 (23,3-34,2)	27,15 (19,57-34,89)	0,747
Ek hastalık varlığı (n,%)	0 (%0)	6 (%9,5)	1,000
İlaç kullanımı (n,%)	3 (%42,9)	8 (%12,7)	0,072
Gebelik arası süre (yıl)	3 (0-12)	2 (0-12)	0,126

Gestasyonel diyabet gelişen ve gelişmeyen olguların obstetrik özellikleri Tablo 4.8’de gösterildi. Gestasyonel diyabet gelişmeyen grupta olumsuz gebelik sonucu gelişim oranı %46 olarak saptandı. İki grup arasında amniyosentez haftası, gebeliğin hipertansif bozuklukları, preterm doğum, erken membran rüptürü, büyüme gelişme kısıtlılığı, düşük apgar skoruna sahip olma, doğum haftası, doğum kilosu, sezaryen oranı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.8. Gestasyonel Diyabet Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Obstetrik Özellikleri

	Gestasyonel diyabet gelişenler (n=7)	Gestasyonel diyabet gelişmeyenler (n=63)	p
Amniyosentez haftası (hafta)	17 (16-20)	18 (16-20)	0,610
Olumsuz gebelik sonucu gelişimi (n,%)	7 (%100)	29 (%46)	0,106
Gebeliğin hipertansif bozuklukları (n,%)	0 (%0)	8 (%12,7)	1,000
Preterm Doğum (n,%)	3 (%42,9)	7 (%11,1)	0,055
Erken Membran Rüptürü (n,%)	1 (%14,3)	8 (%12,7)	1,000
Büyüme Gelişme Kısıtlılığı (n,%)	1 (%14,3)	17 (%27)	0,668
APGAR<7 (n,%)	2 (%28,6)	8 (%12,7)	0,260
Doğum Haftası (hafta)	37 (25-38)	38 (27-41)	0,044
Doğum Kilosu (gram)	3050 (670-4050)	3200 (650-4200)	0,977
Sezaryen oranı (n,%)	6 (%85,7)	43 (%68,3)	0,666
APGAR 1. dakika	8 (1-9)	9 (3-9)	0,059
APGAR 5. dakika	9 (0-10)	10 (4-10)	0,054

Gestasyonel diyabet gelişen ve gelişmeyen olguların laboratuvar özellikleri Tablo 4.9’da gösterildi. İki grup arasında WBC, hemoglobin, hematokrit, platelet, kreatinin, AST, ALT ve C reaktif protein seviyeleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Açlık kan şekeri seviyeleri gestasyonel diyabet gelişen grupta, gelişmeyenlere oranla istatistiksel anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca iki grup arasında serum TNX seviyeleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, amniyon sıvı TNX seviyesi gestasyonel diyabet grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (15,45 (10,22-19,56) ve 21,17 (2,91-61,99), p=0,015).

Tablo 4.9. Gestasyonel Diyabet Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Laboratuvar Özellikleri

	Gestasyonel diyabet gelişenler (n=7)	Gestasyonel diyabet gelişmeyenler (n=63)	p
WBC (x10 ³ /mm ³)	11,7 (10,2-17,9)	11,2 (6,3- 19,3)	0,203
Hemoglobin (g/dL)	11,1 (9,8- 13,7)	11,5 (9,1- 14,4)	0,550
Hematokrit (%)	34,5 (29,5-42,4)	34,7 (28,3-43,5)	0,710
Platelet (x10 ³ /mm ³)	158 (26-244)	173 (100-368)	0,196
Açlık kan şekeri (g/dL)	121 (72-140)	87 (65-159)	0,032
Kreatinin (mg/dl)	0,59 (0,49-0,69)	0,58 (0,43-0,88)	0,416
AST (IU/L)	13 (11-28)	18 (6-76)	0,170
ALT (IU/L)	9 (7-19)	10 (6-75)	0,775
C-reaktif protein (mg/L)	3 (3-52)	5 (3-67)	0,604
aTNX (ng/ml)	15,45 (10,22-19,56)	21,17 (2,91-61,99)	0,015
sTNX (ng/ml)	1,92 (1,29-4,83)	2,76 (1,07-8,15)	0,428

WBC: Beyaz Küre, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **aTNX:**

Amniyon Sıvısı Tenascin-X, **sTNX:** Serum Tenascin-X

Preterm doğum gelişen ve gelişmeyen olguların sosyodemografik özellikleri Tablo 4.10’da gösterildi. Buna göre preterm doğum gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında yaş, gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı, abortus sayısı, vücut kitle indeksi, ek hastalık varlığı, ilaç kullanımı ve gebelikler arası geçen süre bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.10. Preterm Doğum Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Sosyodemografik Özellikleri

	Preterm doğum gelişenler (n=10)	Preterm doğum gelişmeyenler (n=60)	p
Yaş (yıl)	32,5 (17-34)	29,5 (18-34)	0,604
Gravida (n)	2,5 (1-3)	3 (1-9)	0,605
Parite (n)	1,5 (0-2)	1,5 (0-4)	0,895
Yaşayan (n)	1 (0-2)	1 (0-4)	0,599
Abortus (n)	0 (0-1)	0 (0-5)	0,960
Vücut Kitle indeksi (kg/m ²)	28,17 (25,56-34,89)	27,03 (19,57-34,77)	0,135
Ek hastalık varlığı (n,%)	0 (%0)	6(%10)	0,959
İlaç kullanımı (n,%)	3 (%30)	8 (%13,3)	0,583
Gebelik arası süre (yıl)	2,5 (0-11)	2,5 (0-12)	0,186

Preterm doğum gelişen ve gelişmeyen olguların obstetrik özellikleri Tablo 4.11’de gösterildi. Preterm doğum gelişmeyen grupta olumsuz gebelik sonucu gelişim oranı %41,7 olarak saptandı. İki grup arasında amniyosentez haftası, gebeliğin hipertansif bozuklukları, gestasyonel diyabet, büyüme gelişme kısıtlılığı ve sezaryen oranları bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Preterm doğum gelişen grupta erken membran rüptürü gelişimi ve düşük Apgar skoru varlığı istatistiksel anlamlı olarak daha sıktı. Ayrıca beklenildiği gibi preterm doğum grubunda doğum haftası daha erken ve doğum kilosu daha düşüktü.

Tablo 4.11. Preterm Doğum Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Obstetrik Özellikleri

	Preterm doğum gelişenler (n=10)	Preterm doğum gelişmeyenler (n=60)	p
Amniyosentez haftası (hafta)	18,5 (16-20)	17,5 (16-20)	0,965
Olumsuz gebelik sonucu gelişimi (n,%)	10 (%100)	25 (%41,7)	0,002
Gebeliğin hipertansif bozuklukları (n,%)	1 (%10)	7 (%11,7)	1,000
Gestasyonel diyabet (n,%)	3 (%30)	4 (%6,7)	0,055
Erken Membran Rüptürü (n,%)	4 (%40)	5 (%8,3)	0,020
Büyüme Gelişme Kısıtlılığı (n,%)	4 (%40)	14 (%23,3)	0,268
APGAR<7 (n,%)	4 (%40)	6 (%10)	0,030
Doğum Haftası (hafta)	34 (25-36)	38 (37-41)	<0,001
Doğum Kilosu (gram)	2022,5 (670-2780)	3310 (2790-4200)	<0,001
Sezaryen oranı (n,%)	9 (%90)	40 (%66,7)	0,262
APGAR 1. dakika	8 (1-9)	9 (3-9)	0,001
APGAR 5. dakika	9 (0-10)	10 (4-10)	0,001

Preterm doğum gelişen ve gelişmeyen olguların laboratuvar özellikleri Tablo 4.12’de gösterildi. İki grup arasında WBC, hemoglobin, hematokrit, platelet, açlık kan şekeri, kreatinin, AST, ALT ve C reaktif protein seviyeleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Preterm doğum gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında serum TNX seviyeleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, amniyon sıvı TNX seviyesi preterm doğum grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (17,76 (10,24- 22,41) ve 21,2 (2,91- 61,99), p=0,026).

Tablo 4.12. Preterm Doğum Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Laboratuvar Özellikleri

	Preterm doğum gelişenler (n=10)	Preterm doğum gelişmeyenler (n=60)	p
WBC (x10 ³ /mm ³)	12,35 (10-19,3)	10,95 (6,3- 19,16)	0,059
Hemoglobin (g/dL)	11,85 (10,5- 14,1)	11,5 (9,1- 14,4)	0,214
Hematokrit (%)	36,85 (31,2- 43,3)	34,6 (28,3- 43,5)	0,095
Platelet (x10 ³ /mm ³)	216 (26- 368)	171,5 (100- 332)	0,090
Açlık kan şekeri (g/dL)	87 (72-124)	87,5 (65- 159)	0,900
Kreatinin (mg/dl)	0,56 (0,48- 0,72)	0,58 (0,43- 0,88)	0,523
AST (IU/L)	14,5 (12- 23)	17 (6-76)	0,470
ALT (IU/L)	8 (6-14)	10 (6-75)	0,054
C-reaktif protein (mg/L)	9 (3-52)	5 (3-67)	0,058
aTNX (ng/ml)	17,76 (10,24- 22,41)	21,2 (2,91- 61,99)	0,026
sTNX (ng/ml)	1,86 (1,07- 4,83)	2,77 (1,29- 8,15)	0,127

WBC: Beyaz Küre, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **aTNX:**

Amniyon Sıvısı Tenascin-X, **sTNX:** Serum Tenascin-X

Erken membran rüptürü gelişen ve gelişmeyen olguların sosyodemografik özellikleri Tablo 4.13'te gösterildi. Buna göre erken membran rüptürü gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında yaş, gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı, abortus sayısı, vücut kitle indeksi, ek hastalık varlığı, ilaç kullanımı ve gebelikler arası geçen süre bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.13. Erken Membran Rüptürü Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Sosyodemografik Özellikleri

	Erken membran rüptürü gelişenler (n=9)	Erken membran rüptürü gelişmeyenler (n=61)	p
Yaş (yıl)	25 (17-34)	30 (18-34)	0,136
Gravida (n)	2 (1-3)	3 (1-9)	0,161
Parite (n)	1 (0-2)	2 (0-4)	0,077
Yaşayan (n)	0 (0-2)	1 (0-4)	0,058
Abortus (n)	0 (0-1)	0 (0-5)	0,051
Vücut Kitle indeksi (kg/m ²)	26,17 (19,57-33,33)	27,24 (19,84-34,89)	0,145
Ek hastalık varlığı (n,%)	0 (%0)	6 (%9,8)	1,000
İlaç kullanımı (n,%)	1 (%11,1)	10 (%16,4)	1,000
Gebelik arası süre (yıl)	2 (0-5)	3 (0-12)	0,482

Erken membran rüptürü gelişen ve gelişmeyen olguların obstetrik özellikleri Tablo 4.14'te gösterildi. Erken membran rüptürü gelişmeyen grupta olumsuz gebelik sonucu gelişim oranı %46,2 olarak saptandı. İki grup arasında amniyosentez haftası, gebeliğin hipertansif bozuklukları, gestasyonel diyabet ve sezaryen oranları bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Erken membran rüptürü gelişen grupta preterm doğum ve büyüme gelişme kısıtlılığı daha sık, doğum haftası daha erken, doğum kiloları ve Apgar skorları daha düşüktü.

Tablo 4.14. Erken Membran Rüptürü Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Obstetrik Özellikleri

	Erken membran rüptürü gelişenler (n=9)	Erken membran rüptürü gelişmeyenler (n=61)	p
Amniyosentez haftası (hafta)	19 (16-20)	17 (16-20)	0,641
Olumsuz gebelik sonucu gelişimi (n,%)	9 (%100)	26 (%46,2)	0,002
Gebeliğin hipertansif bozuklukları (n,%)	0 (%0)	8 (%13,1)	0,584
Gestasyonel diyabet (n,%)	1 (%11,1)	6 (%9,8)	1,000
Preterm doğum (n,%)	4 (%44,4)	6 (%9,8)	0,020
Büyüme Gelişme Kısıtlılığı (n,%)	5 (%55,6)	13 (%21,3)	0,043
APGAR<7 (n,%)	7 (%77,8)	3 (%4,9)	<0,001
Doğum Haftası (hafta)	30 (25-37)	38 (33-41)	<0,001
Doğum Kilosu (gram)	980 (650-2650)	3300 (1890-4200)	<0,001
Sezaryen oranı (n,%)	8 (%88,9)	41 (%67,2)	0,261
APGAR 1. Dakika	4 (1-9)	9 (5-9)	<0,001
APGAR 5. dakika	6 (0-10)	10 (6-10)	<0,001

Erken membran rüptürü gelişen ve gelişmeyen olguların laboratuvar özellikleri Tablo 4.15'te gösterildi. İki grup arasında hemoglobin, hematokrit, platelet, açlık kan şekeri, kreatinin, AST ve ALT seviyeleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Erken membran rüptürü gelişen grupta WBC ve C reaktif protein gibi inflamatuvar belirteçler istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca iki grup arasında serum TNX seviyeleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, amniyon sıvı TNX seviyesi erken membran rüptürü grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (14,61 (8,84- 20,24) ve 21,23 (2,91- 61,99), p=0,006).

Tablo 4.15. Erken Membran Rüptürü Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Laboratuvar Özellikleri

	Erken membran rüptürü gelişenler (n=9)	Erken membran rüptürü gelişmeyenler (n=61)	p
WBC (x10 ³ /mm ³)	15,7 (10,3- 19,3)	10,9 (6,3- 15,5)	<0,001
Hemoglobin (g/dL)	12,1 (10,8- 14,4)	11,5 (9,1- 14,4)	0,053
Hematokrit (%)	38 (34,5- 43,3)	34,5 (28,3- 43,5)	0,087
Platelet (x10 ³ /mm ³)	165 (26-287)	173 (100-368)	0,261
Açlık kan şekeri (g/dL)	87 (65-121)	87 (66-159)	0,861
Kreatinin (mg/dl)	0,57 (0,48- 0,67)	0,58 (0,43- 0,88)	0,699
AST (IU/L)	20 (12-30)	17 (6-76)	0,772
ALT (IU/L)	8 (6-16)	10 (6-75)	0,110
C-reaktif protein (mg/L)	26 (3-67)	5 (3-18)	<0,001
aTNX (ng/ml)	14,61 (8,84- 20,24)	21,23 (2,91- 61,99)	0,006
sTNX (ng/ml)	2,49 (1,33- 5,85)	2,76 (1,07- 8,15)	0,799

WBC: Beyaz Küre, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **aTNX:**

Amniyon Sıvısı Tenascin-X, **sTNX:** Serum Tenascin-X

Büyüme gelişme kısıtlılığı gelişen ve gelişmeyen olguların sosyodemografik özellikleri Tablo 4.16’da gösterildi. Buna göre büyüme gelişme kısıtlılığı gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında yaş, gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı, abortus sayısı, vücut kitle indeksi, ek hastalık varlığı, ilaç kullanımı ve gebelikler arası geçen süre bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.16. Büyüme Gelişme Kısıtlılığı Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Sosyodemografik Özellikleri

	Büyüme gelişme kısıtlılığı gelişenler (n=18)	Büyüme gelişme kısıtlılığı gelişmeyenler (n=52)	p
Yaş (yıl)	29 (18-34)	30,5 (17-34)	0,248
Gravida (n)	2 (1-7)	3 (1-9)	0,123
Parite (n)	1 (0-3)	2 (0-4)	0,258
Yaşayan (n)	1 (0-3)	1,5 (0-4)	0,187
Abortus (n)	0 (0-3)	0 (0-5)	0,641
Vücut Kitle indeksi (kg/m ²)	26,82 (19,57-34,89)	27,19 (19,84-34,77)	0,304
Ek hastalık varlığı (n,%)	2 (%11,1)	4 (%7,7)	0,643
İlaç kullanımı (n,%)	2 (%11,1)	9 (%17,3)	0,716
Gebelik arası süre (yıl)	2 (0-6)	3 (0-12)	0,183

Büyüme gelişme kısıtlılığı gelişen ve gelişmeyen olguların obstetrik özellikleri Tablo 4.17’de gösterildi. Büyüme gelişme kısıtlılığı gelişmeyen grupta olumsuz gebelik sonucu gelişim oranı %32,7 olarak saptandı. İki grup arasında amniyosentez haftası, gebeliğin hipertansif bozuklukları, gestasyonel diyabet, preterm doğum, erken membran rüptürü, düşük Apgar skoruna sahip olma oranı ve sezaryen oranları bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Büyüme gelişme kısıtlılığı gelişen grupta doğum haftası daha erken ve doğum kiloları daha düşüktü.

Tablo 4.17. Büyüme Gelişme Kısıtlılığı Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Obstetrik Özellikleri

	Büyüme gelişme kısıtlılığı gelişenler (n=18)	Büyüme gelişme kısıtlılığı gelişmeyenler (n=52)	p
Amniyosentez haftası (hafta)	17 (16-20)	18 (16-20)	0,344
Olumsuz gebelik sonucu gelişimi (n,%)	18 (%100)	17 (%32,7)	<0,001
Gebeliğin hipertansif bozuklukları (n,%)	1 (%5,6)	7 (%13,5)	0,670
Gestasyonel diyabet (n,%)	1 (%5,6)	6 (%11,5)	0,668
Preterm doğum (n,%)	4 (%22,2)	6 (%11,5)	0,268
Erken membran rüptürü (n,%)	5 (%27,8)	4 (%7,7)	0,053
APGAR<7 (n,%)	4 (%22,2)	6 (%11,5)	0,268
Doğum Haftası (hafta)	37 (27-39)	38 (25-41)	0,005
Doğum Kilosu (gram)	2330 (650-4150)	3335 (670-4200)	<0,001
Sezaryen oranı (n,%)	16 (%88,9)	33 (%63,5)	0,084
APGAR 1. dakika	9 (3-9)	9 (1-9)	0,063
APGAR 5. dakika	10 (4-10)	10 (0-10)	0,062

Büyüme gelişme kısıtlılığı gelişen ve gelişmeyen olguların laboratuvar özellikleri Tablo 4.18’de gösterildi. İki grup arasında WBC, hemoglobin, hematokrit, platelet, açlık kan şekeri, kreatinin, AST, ALT ve C reaktif protein seviyeleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca iki grup arasında serum ve amniyon TNX seviyeleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.18. Büyüme Gelişme Kısıtlılığı Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Laboratuvar Özellikleri

	Büyüme gelişme kısıtlılığı gelişenler (n=18)	Büyüme gelişme kısıtlılığı gelişmeyenler (n=52)	p
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	11,55 (7,3- 16,6)	11,25 (6,3- 19,3)	0,861
Hemoglobin (g/dL)	11,35 (9,7- 14,1)	11,5 (9,1- 14,4)	0,930
Hematokrit (%)	34,6 (30,3- 43,3)	34,75 (28,3- 43,5)	0,856
Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	170 (100-368)	173 (26-332)	0,667
Açlık kan şekeri (g/dL)	88,5 (69-117)	87 (65-159)	0,696
Kreatinin (mg/dl)	0,58 (0,43- 0,72)	0,58 (0,43- 0,88)	0,936
AST (IU/L)	14,5 (8-30)	18 (6-76)	0,241
ALT (IU/L)	9,5 (6-16)	10 (6,75)	0,229
C-reaktif protein (mg/L)	5 (3-67)	5 (3-52)	0,784
aTNX (ng/ml)	18,66 (8,84-30,16)	21,29 (2,91-61,99)	0,138
sTNX (ng/ml)	2,11 (1,29-5,85)	2,77 (1,07-8,15)	0,979

WBC: Beyaz Küre, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **aTNX:** Amniyon Sıvısı Tenascin-X, **sTNX:** Serum Tenascin-X

Apgar ≤ 7 olan ve olmayan olguların sosyodemografik özellikleri Tablo 4.19’da gösterildi. Buna göre Apgar ≤ 7 olan ve olmayan gruplar arasında yaş, gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı, abortus sayısı, vücut kitle indeksi, ek hastalık varlığı, ilaç kullanımı ve gebelikler arası geçen süre bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.19. Apgar ≤ 7 Olan ve Olmayan Olguların Sosyodemografik Özellikleri

	Apgar ≤ 7 olanlar (n=10)	Apgar > 7 olanlar (n=60)	p
Yaş (yıl)	25 (17-34)	30,5 (19-34)	0,063
Gravida (n)	2 (1-3)	3 (1-9)	0,247
Parite (n)	1 (0-2)	2 (0-4)	0,143
Yaşayan (n)	1 (0-2)	1 (0-4)	0,223
Abortus (n)	0 (0-1)	0 (0-5)	0,378
Vücut Kitle indeksi (kg/m ²)	26,23 (20,83- 33,7)	27,29 (19,57- 34,89)	0,217
Ek hastalık varlığı (n,%)	0 (%0)	6 (%10)	0,583
İlaç kullanımı (n,%)	1 (%10)	10 (%16,7)	1,000
Gebelik arası süre (yıl)	1,75 (0-7)	3 (0-12)	0,385

Apgar ≤ 7 olan ve olmayan olguların obstetrik özellikleri Tablo 4.20’de gösterildi. Apgar >7 olan grupta olumsuz gebelik sonucu gelişim oranı %41,7 olarak saptandı. İki grup arasında amniyosentez haftası, gebeliğin hipertansif bozuklukları, gestasyonel diyabet, büyüme gelişme kısıtlılığı ve sezaryen oranları bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Preterm doğum ve erken membran rüptürü oranı Apgar ≤ 7 olan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek, doğum haftası daha erken ve doğum kiloları daha düşüktü.

Tablo 4.20. Apgar ≤ 7 Olan ve Olmayan Olguların Obstetrik Özellikleri

	Apgar ≤ 7 olanlar (n=10)	Apgar >7 olanlar (n=60)	p
Amniyosentez haftası (hafta)	19,5 (16-20)	17 (16-20)	0,086
Olumsuz gebelik sonucu gelişimi (n,%)	10 (%100)	25 (%41,7)	0,002
Gebeliğin hipertansif bozuklukları (n,%)	0 (%0)	8 (%13,3)	0,591
Gestasyonel diyabet (n,%)	2 (%20)	5 (%8,3)	0,260
Preterm doğum (n,%)	4 (%40)	6 (%10)	0,030
Erken membran rüptürü (n,%)	7 (%70)	2 (%3,3)	<0,001
Büyüme gelişme kısıtlılığı (n,%)	4 (%40)	14 (%23,3)	0,268
Doğum Haftası (hafta)	32 (25-38)	38 (30-41)	<0,001
Doğum Kilosu (gram)	1542,5 (650-3500)	3282,5 (850-4200)	0,001
Sezaryen oranı (n,%)	9 (%90)	40 (%66,7)	0,262
APGAR 1. dakika	4,5 (1-7)	9 (8-9)	<0,001
APGAR 5. dakika	6 (0-8)	10 (9-10)	<0,001

Apgar ≤ 7 olan ve olmayan olguların laboratuvar özellikleri Tablo 4.21’de gösterildi. İki grup arasında hemoglobin, hematokrit, kreatinin, AST ve ALT seviyeleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Apgar ≤ 7 olan grupta, WBC ve C reaktif protein gibi inflamatuvar belirteçler ile açlık kan şekeri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. Platelet sayısı ise Apgar ≤ 7 olan grupta daha düşük saptandı. Amniyon ve serum TNX seviyeleri değerlendirildiğinde, serum TNX seviyeleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Amniyon TNX seviyeleri ise Apgar ≤ 7 olan grupta istatistiksel olarak daha düşüktü (15,03 (8,84- 20,7) ve 21,29 (2,91- 61,99), $p=0,003$).

Tablo 4.21. Apgar ≤ 7 Olan ve Olmayan Olguların Laboratuvar Özellikleri

	Apgar ≤ 7 olanlar (n=10)	Apgar > 7 olanlar (n=60)	p
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	14,65 (10-19,3)	11,1 (6,3-15,5)	0,005
Hemoglobin (g/dL)	11,3 (11,1-14,4)	11,4 (9,1-14,4)	0,610
Hematokrit (%)	33,75 (34,50-42,7)	34,5 (28,3- 43,5)	0,707
Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	137,5 (26-223)	174,5 (121-368)	0,031
Açlık kan şekeri (g/dL)	97,5 (65-138)	87 (66-159)	0,048
Kreatinin (mg/dl)	0,57 (0,48-0,67)	0,58 (0,43- 0,88)	0,946
AST (IU/L)	20,5 (12-30)	17 (6-76)	0,190
ALT (IU/L)	11 (6-16)	10 (6-75)	0,723
C-reaktif protein (mg/L)	7,5 (3-67)	5 (3-27)	0,019
aTNX (ng/ml)	15,03 (8,84- 20,7)	21,29 (2,91- 61,99)	0,003
sTNX (ng/ml)	1,95 (1,07- 5,85)	2,77 (1,29-8,15)	0,119

WBC: Beyaz Küre, **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **aTNX:** Amniyon Sıvısı Tenascin-X, **sTNX:** Serum Tenascin-X

5. TARTIŞMA

Tenascin-X, bir ekstraselüler matriks glikoproteinidir. Kollajen 1,3 ve 5' in fibrilogenezi regüle eder ve kollajen birikimini, kollajen fiber stabilizasyonunu ve kollajen mekanik özelliklerini düzenler. Transforming Growth Factor- β (TGF- β) 'nın biyoyararlanımını regüle ederek epitelial hücre plastisitesini modüle etmektedir (17). VEGF-B ile etkileşime girerek endotel hücre proliferasyonunu uyarır . Tenascin-X çok önemli mimari işlevleri yerine getiren bir glikoproteindir, eksikliğinde fareler ve insanlarda kollajen doku bozuklukları (Ehlers Danlos sendromu, resessif form) olduğu kanıtlanmıştır. Son dönemdeki çalışmalar Tenascin-X' in hücre içi yolları regüle eden ekstraselüler matriks proteini olduğunu göstermektedir. Literatürde Tenascin seviyelerini obstetrik patolojilerde araştıran kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. İntraamniotik enfeksiyon, erken membran rüptürü ve preeklampsi durumlarında Tenascin seviyelerinin değiştiği gösterilmiştir (1). Buradan yola çıkarak etiyopatogenezinde inflamasyonun, ekstraselüler matriks proteinlerinin rol oynadığı anjiogenez, fibrogenezin etkilediği diğer olumsuz gebelik sonuçlarında da Tenascin seviyelerinin değişebileceği hipotezi öne sürülerek maternal kan ve amniyon sıvılarındaki Tenascin-X seviyeleri araştırılmıştır.

Çalışmamızda maternal kan ve amniyon sıvısı alınarak gebeliği sonlanana dek takip edilen hastalar olumsuz gebelik sonucu gelişen ve gelişmeyen olacak şekilde sınıflandırıldığında amniyon sıvısı ve serum TNX düzeyleri olumsuz gebelik sonucu gelişen grupta, gelişmeyen grupla kıyaslandığında daha düşük bulundu. Olumsuz gebelik sonuçları kapsamındaki gebeliğin hipertansif bozukluğu, gestasyonel diyabet, preterm doğum, erken membran rüptürü, büyüme gelişme kısıtlılığı ve Apgar<7 olan olgular sınıflanarak incelendiğinde amniyon sıvısı Tenascin-X seviyeleri gestasyonel diyabet, preterm doğum, erken membran rüptürü ve Apgar<7 olan grupta daha düşük bulundu. Gebeliğin hipertansif bozukluğu ve büyüme gelişme kısıtlılığı gruplarında ise anlamlı fark saptanmadı. Serum Tenascin-X molekül seviyeleri arasında ise hiçbir grupta anlamlı fark saptanmadı.

Literatürde Tenascin-X gen mutasyonu nedeni ile oluşan klasik benzeri Ehlers Danlos sendromu servikal yetmezlik, preterm doğum ve erken membran rüptürü ile ilişkilendirilmiştir (26) (27). Preterm doğumun, preterm prematür membran rüptürüne sekonder olarak artmış olabileceği belirtilmiştir. Yine bu çalışmalarda Tenascin-X molekülünün insan serviks, myometrium, plasenta ve fetal zarlarda yüksek derecede eksprese edildiği belirtilmiştir. Rood ve arkadaşları ise Tenascin-X molekülünün insan reproduktif dokularında ve intraamniotik enfeksiyon ile preterm prematür membran rüptürü ile komplike olmuş gebeliklerde incelemişlerdir. İnsan fetal membranlarında Tenascin-X molekülünün myometrium, serviks ve plasenta ile karşılaştırıldığında daha yüksek düzeyde eksprese edildiği ve Tenascin-X 'in gebelik sırasında fetal membranlara güç sağlayarak, amniyonun bütünlüğünün korunmasında önemli bir rol oynayabileceği vurgusunu yaparak Tenascin-X eksikliğini preterm prematür membran rüptürü ve prematürite ile ilişkilendirmiştir (2). Bizim çalışmamızda da preterm prematür membran rüptürü ve preterm doğum gelişen hastalarda amniyon sıvısı Tenascin-X molekülü seviyelerinin anlamlı derecede düşük izlenmesi literatürdeki çalışmaları destekler niteliktedir.

Düşük gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı düşük apgar skoru risk faktörleridir. Literatürdeki çalışmalarda Apgar skorunun 7'nin altında olmasının yenidoğan komplikasyonları ile ilişkisi gösterilmiştir (95). Çalışmamızda Apgar skoru 7'nin altında olan grupta amniyon sıvısı Tenascin-X seviyesi düşüklüğü, düşük apgar skoru risk faktörleri olan preterm doğum dolayısıyla görülen düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir.

Alcaraz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda Tenascin-X molekülünün latent formdaki TGF- β ' nın aktif moleküle dönüşümü için anahtar rol oynadığı gösterilmiştir (17). Gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlarda obezite, insülin direnci ve erken ateroskleroza neden olan endotelial disfonksiyon olduğu bilinmektedir, TGF- β 1 obezite ve insülin direncinde anahtar bir sitokindir ve ayrıca ateroskleroz gelişiminde önemli roller oynar. Yener ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gestasyonel diabetes mellituslu hastalarda serum TGF- β 1 seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir (79). Morissette ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Tenascin-X eksikliği nedeniyle görülen konjenital hiperplazili hastalarda TGF- β yolağı anormallikleri vurgulanmış, TGF- β 2 ve TGF β 3 ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir (24).

Çalışmamızda gestasyonel diyabet grubunda amniyon sıvısı Tenascin-X seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu durum Tenascin-X eksikliği nedeniyle anormal TGF- β aktivasyonuna bağlı, artmış TGF- β 1 ekspresyonuna sekonder gelişen insülin direnci ile ilişkili olabilir. Tenascin-X' in VEGF-1'e bağlanarak endotel hücre proliferasyonunu uyardığı bilinmektedir (14). Literatürde gestasyonel diyabette endotelial disfonksiyon varlığı ve VEGF-1 düzeylerinin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (77) (78). Tenascin-X ve gestasyonel diyabet ilişkisini açıklayan diğer bir mekanizma da, TNX eksikliğine bağlı azalmış VEGF-1 etkileşimi ve sonucunda ortaya çıkan endotelial disfonksiyon olabilir.

Çalışmamız Tenascin-X molekülünü, geniş bir çerçeve ile kompozit olumsuz gebelik sonuçları olarak hem maternal kan hem de amniyon sıvısında incelemesi açısından yapılan ilk çalışmadır. Gebeliğin hipertansif bozukluğu, gestasyonel diyabet, preterm eylem, preterm prematür membran rüptürü, büyüme gelişme kısıtlılığı, düşük apgar skoru gibi pek çok olumsuz gebelik sonucunun Tenascin-X molekülü seviyeleri ile ilişkisinin maternal kan ve amniyon sıvısında değerlendirilmesi açısından bu molekülle ilgili yapılan diğer çalışmalardan üstündür. Hasta sayısının kısıtlılığı ise çalışmamızın olumsuz yönü olarak öne çıkmaktadır.

6. SONUÇLAR

Tenascin-X kollajen birikimi, kollajen fiber stabilizasyonu, TGF- β aktivasyonu ve VEGF üzerinden endotel hücre proliferasyonu uyarımı gibi çok önemli mimari işlevleri bulunan bir ekstraselüler matriks proteinidir. Tenascin-X eksikliği insan organizmasında pek çok patoloji ile ilişkilendirilmektedir. Tenascin seviyelerini obstetrik patolojilerde araştıran çalışmalar ise kısıtlı sayıdadır. Çalışmamızda gestasyonel diyabet, preterm doğum ve erken membran rüptürü gelişen olgularda amniyon sıvısı Tenascin-X seviyelerini anlamlı olarak düşük bulduk. Tenascin-X molekülü kollajen birikimi ve kollajen fiber stabilizasyonu yaparak fetal membran bütünlüğüne katkıda bulunuyor olabilir. Tenascin-X eksikliği nedeniyle VEGF-1 ile azalmış etkileşim sonucu gelişen endotel disfonksiyon veya TGF- β anormal aktivasyonu üzerinden, TGF- β 1 ekspresyonu artışı ve insülin direnci gelişimi bu molekülün gestasyonel diyabet patofizyolojisindeki yerini açıklıyor olabilir. Bu ilişkilerin varlığını kanıtlamak için daha fazla hasta sayısı ile daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Valcourt U, Alcaraz LB, Exposito JY, Lethias C, Bartholin L. Tenascin-X: Beyond the architectural function. Vol. 9, Cell Adhesion and Migration. Taylor and Francis Inc.; 2015. p. 154–65.
2. Rood KM, Buhimschi CS, Zhao G, Oliver EA, Summerfield T, Bahtiyar MO, et al. Tenascin-X in amniotic fluid and reproductive tissues of pregnancies complicated by infection and preterm prelabor rupture of membranes. *Biol Reprod.* 2019;100(3):773–82.
3. Lethias C, Carisey A, Comte J, Cluzel C, Exposito JY. A model of tenascin-X integration within the collagenous network. *FEBS Lett.* 2006 Nov 13;580(26):6281–5.
4. Matsumoto KI, Aoki H. The Roles of Tenascins in Cardiovascular, Inflammatory, and Heritable Connective Tissue Diseases. *Front Immunol.* 2020;11(December):1–10.
5. Bristow J, Meng Kian Tee, Gitelman SE, Mellon SH, Miller WL. Tenascin-X: a novel extracellular matrix protein encoded by the human XB gene overlapping P450c21B. *J Cell Biol* [Internet]. 1993 [cited 2022 Mar 9];122(1):265–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7686164/>
6. Matsumoto K ichi, Ishihara N, Ando A, Inoko H, Ikemura T. Extracellular matrix protein tenascin-like gene found in human MHC class III region. *Immunogenetics* [Internet]. 1992 Sep [cited 2022 Mar 9];36(6):400–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1382042/>
7. Margaron Y, Bostan L, Exposito JY, Malbouyres M, Trunfio-Sfarghiu AM, Berthier Y, et al. Tenascin-X increases the stiffness of collagen gels without affecting fibrillogenesis. *Biophys Chem* [Internet]. 2010 [cited 2022 Mar 9];147(1–2):87–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089348/>
8. Bristow J, Carey W, Egging D, Schalkwijk J. Tenascin-X, collagen, elastin, and the Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* [Internet]. 2005 Nov 15 [cited 2022 Mar 9];139C(1):24–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16278880/>
9. Veit G, Hansen U, Keene DR, Bruckner P, Chiquet-Ehrismann R, Chiquet M, et al. Collagen XII interacts with avian tenascin-X through its NC3 domain. *J Biol Chem* [Internet]. 2006 Sep 15 [cited 2022 Mar 9];281(37):27461–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16861231/>
10. Elefteriou F, Exposito JY, Garrone R, Lethias C. Binding of tenascin-X to decorin. *FEBS Lett* [Internet]. 2001 Apr 20 [cited 2022 Mar 9];495(1–2):44–7. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11322944/>

11. Minamitani T, Ikuta T, Saito Y, Takebe G, Sato M, Sawa H, et al. Modulation of collagen fibrillogenesis by tenascin-X and type VI collagen. *Exp Cell Res* [Internet]. 2004 Aug 1 [cited 2022 Mar 9];298(1):305–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15242785/>
12. Egging D, Van Den Berkmoortel F, Taylor G, Bristow J, Schalkwijk J. Interactions of human tenascin-X domains with dermal extracellular matrix molecules. *Arch Dermatol Res* [Internet]. 2007 Jan [cited 2022 Mar 9];298(8):389–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17033827/>
13. Hagios C, Koch M, Spring J, Chiquet M, Chiquet-Ehrismann R. Tenascin-Y: a protein of novel domain structure is secreted by differentiated fibroblasts of muscle connective tissue. *J Cell Biol* [Internet]. 1996 [cited 2022 Mar 9];134(6):1499–512. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8830777/>
14. Ikuta T, Ariga H, Matsumoto KI. Extracellular matrix tenascin-X in combination with vascular endothelial growth factor B enhances endothelial cell proliferation. *Genes Cells* [Internet]. 2000 [cited 2022 Mar 10];5(11):913–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11122379/>
15. Sakai H, Yokota S, Kajitani N, Yoneyama T, Kawakami K, Yasui Y, et al. A potential contribution of tenascin-X to blood vessel formation in peripheral nerves. *Neurosci Res* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Mar 10];124:1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28668501/>
16. Sumioka T, Iwanishi H, Okada Y, Nidegawa Y, Miyajima M, Matsumoto KI, et al. Loss of tenascin X gene function impairs injury-induced stromal angiogenesis in mouse corneas. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Mar 10];22(2):948–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29160014/>
17. Alcaraz LB, Exposito JY, Chuvin N, Pommier RM, Cluzel C, Martel S, et al. Tenascin-X promotes epithelial-to-mesenchymal transition by activating latent TGF- β . *J Cell Biol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Mar 10];205(3):409–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24821840/>
18. De Paepe A, Malfait F. The Ehlers–Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2022 Mar 11];82(1):1–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1399-0004.2012.01858.x>
19. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 Mar 11];175(1):8–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28306229/>
20. Schalkwijk J, Zweers MC, Steijlen PM, Dean WB, Taylor G, van Vlijmen IM, et al. A recessive form of the Ehlers–Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Oct 18 [cited 2022 Mar 11];345(16):1167–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11642233/>

21. Yamada K, Watanabe A, Takeshita H, Matsumoto KI. A method for quantification of serum tenascin-X by nano-LC/MS/MS. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2022 Mar 11];459:94–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27236034/>
22. Demirdas S, Dulfer E, Robert L, Kempers M, van Beek D, Micha D, et al. Recognizing the tenascin-X deficient type of Ehlers–Danlos syndrome: a cross-sectional study in 17 patients. *Clin Genet* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 Mar 11];91(3):411–25. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cge.12853>
23. Sakiyama T, Kubo A, Sasaki T, Yamada T, Yabe N, Matsumoto KI, et al. Recurrent gastrointestinal perforation in a patient with Ehlers-Danlos syndrome due to tenascin-X deficiency. *J Dermatol* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2022 Mar 11];42(5):511–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25772043/>
24. Morissette R, Merke DP, McDonnell NB. Transforming growth factor- β (TGF- β) pathway abnormalities in tenascin-X deficiency associated with CAH-X syndrome. *Eur J Med Genet*. 2014 Feb 1;57(2–3):95–102.
25. Volkov N, Nisenblat V, Ohel G, Gonen R. Ehlers-Danlos syndrome: insights on obstetric aspects. *Obstet Gynecol Surv* [Internet]. 2007 Jan [cited 2022 Mar 11];62(1):51–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17176488/>
26. Kuczkowski KM. Ehlers-Danlos syndrome in the parturient: an uncommon disorder—common dilemma in the delivery room. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2005 [cited 2022 Mar 11];273(1):60–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16086136/>
27. Barabas AP. Ehlers-Danlos syndrome: associated with prematurity and premature rupture of foetal membranes; possible increase in incidence. *Br Med J* [Internet]. 1966 Sep 17 [cited 2022 Mar 11];2(5515):682–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5912902/>
28. Yamaguchi S, Kawakami K, Satoh K, Fukunaga N, Akama K, Matsumoto KI. Suppression of hepatic dysfunction in tenascin-X-deficient mice fed a high-fat diet. *Mol Med Rep* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Mar 11];16(4):4061–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28731143/>
29. Xu F, Liu C, Zhou D, Zhang L. TGF- β /SMAD Pathway and Its Regulation in Hepatic Fibrosis. *J Histochem Cytochem* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Mar 11];64(3):157–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26747705/>
30. Gbadegesin RA, Brophy PD, Adeyemo A, Hall G, Gupta IR, Hains D, et al. TNXB mutations can cause vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2013 Jul 31 [cited 2022 Mar 11];24(8):1313–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23620400/>
31. Tochigi M, Zhang X, Ohashi J, Hibino H, Otowa T, Rogers M, et al. Association study between the TNXB locus and schizophrenia in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* [Internet]. 2007 Apr 5 [cited 2022 Mar 11];144B(3):305–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17192952/>
32. Kamatani Y, Matsuda K, Ohishi T, Ohtsubo S, Yamazaki K, Iida A, et al. Identification of a significant association of a single nucleotide polymorphism in TNXB with systemic lupus

- erythematosus in a Japanese population. *J Hum Genet* [Internet]. 2008 Jan [cited 2022 Mar 11];53(1):64–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18058064/>
33. Locatelli A, Vergani P, Bellini P, Strobelt N, Arreghini AS, Ghidini A. Amnioreduction in emergency cerclage with prolapsed membranes: comparison of two methods for reducing the membranes. *Am J Perinatol* [Internet]. 1999 [cited 2022 Mar 14];16(2):73–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10355913/>
 34. Practice Bulletin No. 162: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstet Gynecol*. 2016 May 1;127(5):e108–22.
 35. Gosden CM. Amniotic fluid cell types and culture. *Br Med Bull* [Internet]. 1983 [cited 2022 Mar 17];39(4):348–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6357346/>
 36. Committee Opinion No. 581: the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2022 Mar 17];122(6):1374–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24264715/>
 37. Tabor A, Madsen M, Obel EB, Philip J, Bang J, Gaard-Pedersen BN o. r. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1986 Jun 7 [cited 2022 Mar 17];1(8493):1287–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2423826/>
 38. Limited amniochorionic separation before amniocentesis - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Mar 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=OBGYN%2F91180&topicKey=OBGYN%2F5390&search=amniocentesis&rank=1~150&source=see_link
 39. Gordon MC, Ventura-Braswell A, Higby K, Ward JA. Does local anesthesia decrease pain perception in women undergoing amniocentesis? *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 [cited 2022 Mar 18];196(1):55.e1-55.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17240233/>
 40. Carlin AJ, Alfirevic Z. Techniques for chorionic villus sampling and amniocentesis: a survey of practice in specialist UK centres. *Prenat Diagn* [Internet]. 2008 Oct [cited 2022 Mar 18];28(10):914–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18814215/>
 41. Ville Y, Cooper M, Revel A, Frydman R, Nicolaides KH. Development of a training model for ultrasound-guided invasive procedures in fetal medicine. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 1995 [cited 2022 Mar 18];5(3):180–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7788492/>
 42. Ultrasound guided amniocentesis - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Mar 18]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=OBGYN%2F67803&topicKey=OBGYN%2F5390&search=amniocentesis&rank=1~150&source=see_link
 43. SANT-CASSIA LJ, MAcPHERSON MBA, TYACK AJ. Midtrimester amniocentesis: is it safe? A single centre controlled prospective study of 517 consecutive amniocenteses. *Br J Obstet Gynaecol* [Internet]. 1984 [cited 2022 Mar 20];91(8):736–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6380566/>
 44. Odibo AO, Gray DL, Dicke JM, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Revisiting the fetal loss

55. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, MacPherson C, Hauth J, Lindheimer MD, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2002 [cited 2022 Mar 24];186(1):66–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11810087/>
56. Ros HS, Cnattingius S, Lipworth L. Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1998 Jun 1 [cited 2022 Mar 24];147(11):1062–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9620050/>
57. Sibai BM. Eclampsia. VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1990 [cited 2022 Mar 28];163(3):1049–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2403130/>
58. Ferrazzani S, De Carolis S, Pomini F, Testa AC, Mastromarino C, Caruso A. The duration of hypertension in the puerperium of preeclamptic women: relationship with renal impairment and week of delivery. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1994 [cited 2022 Mar 28];171(2):506–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8059832/>
59. Reiter L, Brown MA, Whitworth JA. Hypertension in pregnancy: the incidence of underlying renal disease and essential hypertension. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 1994 [cited 2022 Mar 28];24(6):883–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7985664/>
60. Männistö T, Mendola P, Väärasmäki M, Järvelin MR, Hartikainen AL, Pouta A, et al. Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. *Circulation* [Internet]. 2013 Feb 12 [cited 2022 Mar 28];127(6):681–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23401113/>
61. Cruz MO, Gao W, Hibbard JU. Obstetrical and perinatal outcomes among women with gestational hypertension, mild preeclampsia, and mild chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 [cited 2022 Mar 28];205(3):260.e1–260.e9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22071056/>
62. Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers PE. Intensification of fetal and maternal surveillance in pregnant women with hypertensive disorders. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 1998 May 12 [cited 2022 Mar 28];61(2):127–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9639216/>
63. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy Education Éducation From the Departments of Obstetrics and Gynecology at *the. *Can Med Assoc J*. 1997;15(6):715–40.
64. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2013 [cited 2022 Mar 29];170(1):1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23746796/>
65. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. *Healthc Cost Util Proj Stat Briefs* [Internet]. 2006 [cited 2022 Mar 29]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK52651/>

66. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, Al-Rubaie ZTA, Askie LM, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* [Internet]. 2016 Apr 19 [cited 2022 Mar 29];353. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27094586/>
67. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Mar 29];135(6):e237–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32443079/>
68. Lain KY, Roberts JM. Contemporary Concepts of the Pathogenesis and Management of Preeclampsia. *JAMA* [Internet]. 2002 Jun 26 [cited 2022 Mar 29];287(24):3183–6. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/195047>
69. Roberts JM, Redman CWG. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1993 Jun 5 [cited 2022 Mar 31];341(8858):1447–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8099148/>
70. Myatt L. Role of placenta in preeclampsia. *Endocrine* [Internet]. 2002 [cited 2022 Mar 31];19(1):103–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12583607/>
71. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 Mar 31];31(1):33–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21266263/>
72. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* [Internet]. 2009 Jun [cited 2022 Mar 31];33(3):130–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19464502/>
73. Pregnancy-Related Mortality Surveillance --- United States, 1991--1999 [Internet]. [cited 2022 Mar 31]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5202a1.htm>
74. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2022 Mar 31];204(3):193–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21094932/>
75. Smith GCS, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2001 Jun 23 [cited 2022 Mar 31];357(9273):2002–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11438131/>
76. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 May 1];44(Suppl 1):S15–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33298413/>
77. Zhou J, Ni X, Huang X, Yao J, He Q, Wang K, et al. Potential Role of Hyperglycemia in Fetoplacental Endothelial Dysfunction in Gestational Diabetes Mellitus. *Cell Physiol Biochem* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2022 Jun 10];39(4):1317–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27606810/>
78. Troncoso F, Acurio J, Herlitz K, Aguayo C, Bertoglia P, Guzman-Gutierrez E, et al. Gestational diabetes mellitus is associated with increased pro-migratory activation of vascular endothelial

- growth factor receptor 2 and reduced expression of vascular endothelial growth factor receptor 1. *PLoS One* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 Jun 10];12(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28817576/>
79. Yener S, Demir T, Akinci B, Bayraktar F, Kebapcilar L, Ozcan MA, et al. Transforming growth factor-beta 1 levels in women with prior history of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 May 1;76(2):193–8.
 80. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2014 [cited 2022 May 1];103(2):176–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24300020/>
 81. Getahun D, Fassett MJ, Jacobsen SJ. Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2010 [cited 2022 May 1];203(5):467.e1–467.e6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20630491/>
 82. Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL. Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes? *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2009 [cited 2022 May 1];201(6):576.e1–576.e6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19691951/>
 83. Caughey AB, Turrentine M. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 [cited 2022 May 1];131(2):E49–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29370047/>
 84. Hedderson MM, Williams MA, Holt VL, Weiss NS, Ferrara A. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2008 [cited 2022 May 1];198(4):409.e1–409.e7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18068138/>
 85. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, et al. A Prospective Study of Pregravid Determinants of Gestational Diabetes Mellitus. *JAMA* [Internet]. 1997 Oct 1 [cited 2022 May 1];278(13):1078–83. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/418288>
 86. Neelakandan R, Shankar Sethu P. Early universal screening for gestational diabetes mellitus. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2014 [cited 2022 May 1];8(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24959483/>
 87. Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP, Hamilton J, Lawrence JM, Lebenthal Y, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Glycemia and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 May 1];42(3):381–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30617141/>
 88. Beune IM, Bloomfield FH, Ganzevoort W, Embleton ND, Rozance PJ, van Wassenae-Leemhuis AG, et al. Consensus Based Definition of Growth Restriction in the Newborn. *J Pediatr* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 May 5];196:71–76.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29499988/>
 89. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstet Gynecol* [Internet].

- 2021 Feb 1 [cited 2022 May 12];137(2):e16–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33481528/>
90. Lausman A, Kingdom J, Gagnon R, Basso M, Bos H, Crane J, et al. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 2013 [cited 2022 May 16];35(8):741–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24007710/>
 91. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 May 16];56(2):298–312. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32738107/>
 92. Chauhan SP, Rice MM, Grobman WA, Bailit J, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Neonatal Morbidity of Small- and Large-for-Gestational-Age Neonates Born at Term in Uncomplicated Pregnancies. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 May 16];130(3):511–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28796674/>
 93. Leitner Y, Fattal-Valevski A, Geva R, Eshel R, Toledano-Alhadeef H, Rotstein M, et al. Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study. *J Child Neurol* [Internet]. 2007 May [cited 2022 May 16];22(5):580–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17690065/>
 94. The Apgar Score.
 95. Thavarajah H, Flatley C, Kumar S. The relationship between the five minute Apgar score, mode of birth and neonatal outcomes. <https://doi.org/10.1080/1476705820171315666> [Internet]. 2017 May 19 [cited 2022 Jun 6];31(10):1335–41. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2017.1315666>
 96. Razaz N, Cnattingius S, Joseph KS. Association between Apgar scores of 7 to 9 and neonatal mortality and morbidity: population based cohort study of term infants in Sweden. *BMJ* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 6];365. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31064770/>
 97. Halmøy A, Klungsoyr K, Skjærven R, Haavik J. Pre- and perinatal risk factors in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2022 Jun 6];71(5):474–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22200325/>
 98. Smith GN, Rafuse C, Anand N, Brennan B, Connors G, Crane J, et al. Prevalence, management, and outcomes of preterm prelabour rupture of the membranes of women in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 2005 [cited 2022 May 25];27(6):547–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16100631/>
 99. Birkedal-Hansen H. Proteolytic remodeling of extracellular matrix. *Curr Opin Cell Biol* [Internet]. 1995 [cited 2022 May 25];7(5):728–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8573349/>
 100. Kumar D, Moore RM, Mercer BM, Mansour JM, Redline RW, Moore JJ. The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the determination of physical properties revisited. *Placenta* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 May 25];42:59–73. Available

from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27238715/>

101. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1990 [cited 2022 May 25];163(1 Pt 1):130–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2197863/>
102. Pergialiotis V, Bellos I, Fanaki M, Antsaklis A, Loutradis D, Daskalakis G. The impact of residual oligohydramnios following preterm premature rupture of membranes on adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 May 26];222(6):628–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109463/>
103. Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, Sauve RS, Lee SK. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2009 [cited 2022 May 26];200(4):372.e1-372.e6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19217596/>
104. Garite TJ, Freeman RK. Chorioamnionitis in the preterm gestation. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1982 [cited 2022 May 26];59(5):539–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7070724/>
105. Simhan HN. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2022 May 26];128(4):e155–64. Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2016/10000/Practice_Bulletin_No__171__Management_of_Preterm.61.aspx
106. Bhattacharya S, Amalraj Raja E, Ruiz Mirazo E, Campbell DM, Lee AJ, Norman JE, et al. Inherited predisposition to spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2010 Jun [cited 2022 May 26];115(6):1125–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20502281/>
107. Heida KY, Velthuis BK, Oudijk MA, Reitsma JB, Bots ML, Franx A, et al. Cardiovascular disease risk in women with a history of spontaneous preterm delivery: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 May 26];23(3):253–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25665808/>
108. Crump C, Sundquist J, Howell EA, McLaughlin MA, Stroustrup A, Sundquist K. Pre-Term Delivery and Risk of Ischemic Heart Disease in Women. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020 Jul 7 [cited 2022 May 26];76(1):57–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32616164/>